

ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

под ред. А.Е.Абатурова, Ю.К.Больбота

2016

УДК 616.98:579.862-053.2

ББК 52.76:48.419

П 40

*Рекомендовано к печати Ученым советом
Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия»
МОЗ Украины, протокол № 2 от 29 сентября 2016.*

Рецензенты:

Г. В. Бекетова – д-р мед. наук, проф., главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Педиатрия», зав. каф. детских и подростковых заболеваний Национальной медицинской академии последиplomного образования им. П. Л. Шупика;

Ю. П. Харченко – д-р мед. наук, проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Одесского национального медицинского университета.

Пневмококковая инфекция у детей: монография / А. Е. Абатуров, П 40 Ю. К. Больбот, С. В. Алифанова, Т. А. Бордий, Е. А. Агафонова, А. А. Никулина. – Хмельницкий : ФЛП Сторожук, 2016. – 200 с.

ISBN 978-617-7143-28-3

В книге на основании литературных данных и собственных исследований представлены современные представления о пневмококковой инфекции у детей. Рассмотрены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, в т.ч. и формирования иммунного ответа, диагностики, лечения и профилактики различных клинических форм пневмококковой инфекции в детском возрасте.

УДК 616.98:579.862-053.2

ББК 52.76:48.419

ISBN 978-617-7143-28-3

© Абатуров А. Е., Больбот Ю. К., Алифанова С. В.,
Бордий Т. А., Агафонова Е. А., Никулина А. А., 2016
© ФЛП Сторожук, оригинал-макет, 2016

Список сокращений

АМП	– антимикробные пептиды
ВП	– внебольничная пневмония
дцДНК	– двуцепочечная ДНК
ИПИ	– инвазивные пневмококковые инфекции
ЛТК	– липотейхоевая кислота
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
МСЛ	– маннозо-связывающий лектин
мРНК	– матричная РНК
ОСО	– острый средний отит
ПКВ	– пневмококковая конъюгированная вакцина
ППВ	– пневмококковая полисахаридная вакцина
ПСБ	– пенициллин-связывающие белки
РНКП III	– ДНК зависимая РНК-полимераза III
СРБ	– С-реактивный белок
ТК	– тейхоевая кислота
AIM2	– (absent in melanoma 2) фактор, отсутствующий в меланоме 2
APAF	– (apoptotic protease-activating factor) фактор, активирующий апоптотическую протеазу
AP-1	– (activator protein 1) активирующий протеин 1
ASC	– (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) апоптоз-ассоциированный протеин, содержащий CARD
ATF3	– (activating transcription factor 3) фактор 3, активирующий транскрипцию
BgaA	– β-галактозидаза
CARD	– (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain) апоптоз-ассоциированный протеин, содержащий каспаза-рекрутирующий домен

CbpA	– (choline binding protein A) холин связывающий протеин A
CCL	– (CC chemokine ligands) CC-хемокиновый лиганд
c-GAS	– (cyclic GMP-AMP synthase) циклическая ГМФ-АМФ-синтаза
ChoP	– фосфорилхолин
COX-2	– циклооксигеназа-2
CpG	– последовательность ДНК микроорганизмов – как мотив CpG
CXCL	– хемокины макрофагов и тучных клеток
DAI	– (DNA dependent activator of IFN regulatory factors) ДНК-зависимый активатор IFN регуляторных факторов
DAMP	– (damage-associated molecular patterns) молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением или смертью клетки
DDX41	– (DExD/H-box helicase 41) DExD/H-бокс хеликаза 41
DNA-PK	– (DNA protein kinase) ДНК-протеинкиназа
ENA-78	– (epithelial neutrophil-activating peptide-78) эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид 78
Eno	– энолаза
GM-CSF	– (granulocyte/macrophage colony-stimulatory factor) гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
G-CSF	– (granulocyte colony-stimulatory factor) гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
hBD	– (human β -defensin) человеческий β -дефензин
Hyl	– гиалуронидаза
ICAM	– (intercellular adhesion molecule) межклеточная молекула адгезии
IFI16	– (IFN gamma inducible factor 16) IFN- γ -индуцибельный фактор 16

IFN	– интерферон
IgA1	– иммуноглобулин A1
IL	– интерлейкин
iNOS	– (inducible nitric oxide synthases) индуцибельная NO-синтаза
IP-10	– (interferon gamma-induced protein 10) интерферон-гамма-индуцируемый протеин 10
IRAK	– (interleukin 1 receptor associated kinase) интерлейкин 1 рецептор ассоциированная киназа
IRF	– (interferon regulatory factor) интерферон-регулирующий фактор транскрипции
I-TAC	– (IFN-inducible T cell- α chemoattractant /CXCL11) IFN-индуцибельный Т-клеточный хемоаттрактант
JNK	– (c-Jun N-terminal kinase) c-Jun N-терминальная киназа
KLF4	– (Kruppel-like factor 4) Kruppel-подобный фактор 4
LRR	– (leucine-rich repeats) лейциновые повторы
LytA	– аутолизин
MAPK	– (mitogen-activated protein kinase) митоген-активируемая протеинкиназа
MDP	– (muramyl dipeptide) мурамилдипептид
MIG/CXCL	– монокин, индуцируемый IFN- γ
MIP-2α	– (Macrophage Inflammatory Protein-2 α) макрофагальный воспалительный протеин 2 α
MMP 9	– (matrix metalloproteinase 9) матриксная металлопептидаза 9
MyD88	– (myeloid differentiation factor 88) протеин 88 первичного ответа миелоидной дифференциации
NanA	– нейраминидаза А
NanB	– нейраминидаза В
NET	– (neutrophil extracellular trap) нейтрофильные внеклеточные ловушки

NLR	– (Nod-like receptors) Nod подобные рецепторы
NF-κB	– (nuclear factor- κ B) ядерный фактор каппа В
PAFR	– (platelet-activating factor receptor) рецептор фактора активации тромбоцитов
PAMP	– (pathogen associated molecular patterns) патоген-ассоциированные молекулярные структуры
PGN	– пептидогликаны
PepO	– (endopeptidase O) эндопептидаза O
PiaA	– фактор связывания железа A
PiuA	– фактор поглощения железа A
Ply	– пневмолизин
PRR	– (pattern recognition receptors) образ-распознающие рецепторы
PsaA	– (pneumococcal surface adhesin A) пневмококковый поверхностный адгезин A
PspA	– (pneumococcal surface protein A) пневмококковый поверхностный протеин A
PspC	– (pneumococcal surface protein C) пневмококковый поверхностный протеин C
PvaA	– фактор адгезии и вирулентности A
PYD	– (pyrin domain) пириновый домен
RANTES	– (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) регулятор активности экспрессии и секреции нормальными Т-лимфоцитами
RIP2	– (receptor-interacting protein 2) рецептор-взаимодействующий протеин 2
RORγt	– (orphan retinoid nuclear receptor) ретиноидный ядерный рецептор
SpsA	– (S. pneumoniae surface protein A) S. pneumoniae поверхностный протеин protein A
Src	– не связанная с клеточным рецептором тирозинкиназа

STAT	– (signal transducer and activator of transcription) транс- дуктор сигналов и активатор транскрипции
STING	– (stimulator of interferon genes) стимулятор интерферо- ногенеза
StrH	– β -N-ацетилглюкозаминидаза
TACY	– тиоловые активированные цитолизины
TANK	– (TRAF family member-associated NF-kappa-B activator) TRAF-семейство мембраноассоциированных NF- каппа-B активаторов
TBK1	– (TANK-binding kinase 1) TANK-связывающая серин- треониновая киназа 1
TLR	– (Toll-like receptor) Toll подобные рецепторы
TNF	– (tumor necrosis factor) тумор-некротизирующий фактор
TNFR	– (tumor necrosis factor receptor) рецептор тумор некро- тизирующего фактора
TRAF6	– (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6) TNF- ассоциированный фактор 6

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	11
ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	13
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	18
2.1. Биологические и культуральные свойства <i>Streptococcus pneumoniae</i>	18
2.2. Морфология <i>Streptococcus pneumoniae</i>	20
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ	25
3.1. Эпидемиологические особенности носительства пневмококков	26
3.2. Эпидемиологическая характеристика инвазивных форм пневмококковой инфекции	31
3.3. Эпидемиологическая характеристика форм пневмококковой инфекции	34
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ	37
4.1. Демографические факторы риска	37
4.2. Сезонные особенности пневмококковой инфекции	37
4.3. Влияние характера вскармливания на частоту развития пневмококковой инфекции	38
4.4. Влияние гигиенических факторов на частоту развития пневмококковой инфекции	38
4.5. Состояния с иммунной недостаточностью	39
4.6. Состояния без иммунной недостаточности	40
ГЛАВА 5. СЕРОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	41
ГЛАВА 6. ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i>	49

6.1. Капсула	51
6.2. Нейраминидазы	51
6.3. Пневмолизин	53
6.4. Поверхностно расположенные холин-связывающие протеины	54
6.5. Фосфорилхолинэстераза	55
6.6. Пневмококковый аутолизин	56
6.7. Гиалуронидаза	56
6.8. Пептидогликан N-ацетилглюкозаминдезацетилаза	57
6.9. Фазовые вариации пневмококков	57
6.10. Транспорт железа	58

ГЛАВА 7. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ПНЕВМОКОККОВ	59
7.1. Резистентность пневмококков к β -лактамным антибиотикам	59
7.2. Резистентность пневмококков к не- β -лактамным антибиотикам	61

ГЛАВА 8. РАЗВИТИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ

ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ	83
8.1. Рекогниция патоген-ассоциированных структур <i>Streptococcus pneumoniae</i>	85
8.2. Роль цитокинов в течении пневмококковой инфекции	100
8.3. Значение антимикробных пептидов при пневмококковой инфекции	114
8.4. Роль клеточных реакций при пневмококковой инфекции	115
8.5. Роль специфических антипневмококковых антител в течении пневмококковой инфекции	127
8.6. Механизмы иммунной системы, предупреждающие инфицирование и колонизацию <i>Streptococcus pneumoniae</i>	127

ГЛАВА 9. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

И ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ	
ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКОМ	
ВОЗРАСТЕ	149
9.1. Носительство <i>Streptococcus pneumoniae</i>	149
9.2. Бактериемия и «скрытая» бактериемия	152
9.3. Пневмококковый сепсис с пурпурой	154

9.4. Менингит	154
9.5. Пневмония	156
9.6. Острый средний отит	158
9.7. Риносинусит	162
9.8. Гнойный бактериальный конъюнктивит	164
9.9. Инфекции костей и суставов	164
9.10. Инфекции мягких тканей	165
9.11. Перитонит	165
9.12. Эндокардит	166
9.13. Перикардит	167

ГЛАВА 10. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

ПНЕВМОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ	177
10.1. Антибактериальная терапия пневмококковой инфекции	177
10.2. Профилактика пневмококковой инфекции	189

ВВЕДЕНИЕ

Пневмококковые инфекции – это группа широко распространенных антропонозных болезней, вызываемых *Streptococcus pneumoniae*. Пневмококк продолжает оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов всех возрастных групп. Пневмококковые пневмонию, менингит и бактериемию расценивают как тяжелые, нередко жизнеугрожающие заболевания, представляющие серьезную проблему для здравоохранения и требующие интенсивного и дорогостоящего лечения [1,2]. Пневмококк является главной причиной острых пневмоний у детей младше 2 лет, а каждая 200-я госпитализация детей до 5 лет связана с пневмококковой инфекцией или ее осложнениями [3]. Эта статистика главным образом отражает ситуацию в тех странах, где до настоящего времени не внедрена в широкую клиническую практику вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Ежегодная частота инвазивных пневмококковых инфекций в этих регионах варьирует от 10 до 100 случаев на 100 тыс. населения [4, 5]. Кроме того, именно пневмококковая инфекция, по данным ВОЗ, является ведущей причиной смертности от управляемых с помощью вакцинопрофилактики инфекций – ежегодно от пневмококковой инфекции умирают около 1,6 млн. человек, из них от 700 тыс. до 1 млн. составляют дети в возрасте до 5 лет, преимущественно в развивающихся странах [6].

Пневмококк выявляется в носоглотке 30% детей, проживающих в промышленно развитых странах и до 80% детей, проживающих в развивающихся странах.

Серьезную проблему представляет растущая во всем мире резистентность пневмококков к основным классам противомикробных препаратов, появление и распространение мультирезистентных штаммов. Так, устойчивость пневмококков к пенициллину в некоторых странах достигает 50%, а иногда и 80%. К

макролидам в Европе, в среднем, устойчивы 23% *Streptococcus pneumoniae*, а в некоторых азиатских странах – 70-80% штаммов [7].

Частота встречаемости, тяжесть клинических проявлений пневмококковой инфекции, высокая летальность, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, а также увеличение распространенности штаммов пневмококков, устойчивых к антимикробным агентам, определяют необходимость постоянного мониторинга возбудителей и расширения исследований в области лечения и профилактики пневмококковой инфекции.

ГЛАВА 1

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Первые упоминания о клинической значимости пневмококков относятся к концу XIX века. Впервые пневмококк был описан Э.Клебсом, который в 1875 году выделил его из плевральной жидкости пациентов с пневмонией. Л.Пастер во Франции и Штернберг в США, работая независимо друг от друга, в 1880 и 1881 годах случайно обнаружили пневмококк при проведении серии опытов, касающихся изучения механизмов передачи бешенства. Так, Л. Пастер обнаружил бактерию в слюне больного бешенством, что натолкнуло его на предположение о причастности пневмококка к данному заболеванию. Однако от этой гипотезы пришлось отказаться, поскольку аналогичные бактерии определялись и у здоровых людей. Штернберг в опытах на кроликах отметил развитие фатальной септицемии, вызванной пневмококком, выделенным из крови в чистой культуре. Пастер назвал обнаруженный им микроорганизм “microbe septicémique de la salive”, а Штернберг назвал его “Micrococcus pasteri”.

В 1882 году Фридлендер выделил пневмококки из тканей легкого у пациентов с пневмонией, а затем идентифицировал их в качестве возбудителей в большинстве случаев острой пневмонии. В 1884 году Фридлендер описал характерную для пневмококка капсулу и выявил морфологические особенности пневмококков, способствующие их колонизации, а также в 1886 году впервые выделил возбудитель из крови пациентов, перенесших пневмонию, а позднее дал ему название – пневмококк. На протяжении последующих нескольких лет была доказана этиологическая значимость пневмококка при всех известных ныне инфекциях, включая менингит и отит. К 1890 году большинство исследователей определяли пневмококк как ведущую причину развития пневмонии.

В 1926 году пневмококки были названы *Diplococcus pneumoniae*, как парно расположенные бактерии. Свое нынешнее название *Streptococcus pneumoniae* пневмококк получил лишь в 1974 году, когда в названии была отражена способность микроорганизма к образованию длинных цепей при выращивании в жидких средах.

Еще в самом начале эры исследования пневмококков ученые обнаружили способность сыворотки, полученной от иммунизированных бесклеточными фильтратами животных, обеспечивать защиту от экспериментальной пневмококковой инфекции. Было обнаружено, что животные, которым вводили мокроту больных пневмонией, приобретали устойчивость к последующему заражению. Была открыта способность сыворотки иммунизированных животных к агглютинации пневмококков, и было показано, что введение сыворотки больных пневмонией предотвращает развитие пневмококковой инфекции [8]. В 1897 году Рапе предложил метод лечения пациентов с пневмонией с помощью сыворотки иммунизированных животных. Ряд исследований конца XIX – начала XX века также доказали, что агглютинация пневмококков зависит от штамма выделенного микроорганизма. Уже к 1900 году исследователи заложили основу иммунотерапии пневмококковой пневмонии, предложив единственный эффективный до появления химиотерапии способ лечения заболевания.

В 1910 году Ф.Нейфельд и Гендель предложили разделение пневмококков на несколько отдельных серотипов на основе проведенных ими исследований по выявлению типоспецифических реакций набухания капсулы пневмококков. В своих работах для серотипирования *S. pneumoniae* Ф. Нейфельд использовал метод набухания (нем. *quellung*) капсулы. Он основан на том, что при добавлении к взвеси бактерий сыворотки, содержащей антитела против капсульных полисахаридов данного серотипа пневмококка, происходит склеивание и резкое увеличение (набухание)

капсулы, которое хорошо видно под микроскопом (рис. 1). Методика с использованием реакции набухания капсулы под названием «реакция Нейфельда» (в англоязычной литературе часто употребляют термин «quellung reaction») до сих пор остается основным методом серотипирования пневмококка и считается «золотым стандартом» дифференцировки пневмококков, и при разработке новых методов типирования стандартизацию проводят с использованием именно реакции набухания капсулы [7].



Рис. 1. Реакция набухания капсулы по Нейфельду [7].

Примечание. Слева – отрицательная реакция, справа – положительная реакция. Темнопольная микроскопия, ув.×400 (препарат Н.М. Алябьевой).

Благодаря работам этих ученых становятся возможными все последующие эпидемиологические исследования в области изучения пневмококковой инфекции, развитие иммунотерапии с применением типоспецифических сывороток и внедрение вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. Первоначально классификация пневмококков ограничивалась выделением типов I, II, III и IV (другие). В настоящее время идентифициро-

ваны 93 серотипа, показаны типоспецифические отличия вирулентности пневмококка.

В историческом аспекте применение сывороток для лечения пациентов до открытия антибиотиков оказалось очень эффективным. В 1913 году Коул с группой исследователей показал, что применение антипневмококковой сыворотки у больных пневмонией обеспечивало снижение летальности с 25-30% до 10,5%. Применение данной терапии было сопряжено с рядом трудностей: наличием сывороток только к I, II и III типам пневмококка, необходимостью их введения в ранние сроки болезни, развитием аллергических реакций, низкой эффективностью терапии при развитии менингита и эндокардита.

Несмотря на эти недостатки, использование антипневмококковой сыворотки вскоре получило широкое распространение вплоть до внедрения в клиническую практику пенициллина, когда последовало стремительное снижение частоты использования сыворотки. Внедрение антибактериальной терапии позволило получить позитивные результаты независимо от серотипа возбудителя и у пациентов с ранее неизлечимыми локализациями инфекции, что открыло новую страницу в терапии пневмококковых инфекций [9].

Одновременно с внедрением в клиническую практику антипневмококковых сывороток проводились исследования в области создания и изучения эффективности пневмококковых вакцин. Хотя попытки создания эффективных вакцин против пневмококка начались параллельно с внедрением сывороток, вакцинация не была доступна вплоть до 1945 года. Первые исследования вакцин были проведены Райтом и коллегами. Предпосылками к ее применению стали эпидемии пневмококковой пневмонии у молодых людей в армейских лагерях и у работников золотодобывающих шахт в Южной Африке. Начиная с 1911 года, Райт иммунизировал работников шахт предложенной им убитой вакциной, однако получил неудовлетворительные результаты своей работы.

Несмотря на трудности и неудачи исследования продолжались, в некоторых из них были показаны тенденции к эффективной защите от пневмококка. В 1923 году Хейдельбергер и Авери [10] опубликовали свою классическую статью, в которой они впервые показали, что защитные антитела способны вступать в реакцию с поверхностными капсульными полисахаридами. В 1930 году Фрэнсис и Тиллетт [11] доказали иммуногенность капсульных полисахаридов для человека. Ekwurzel с коллегами [12] использовали вакцину, содержащую такие полисахариды, в течение 1933-1937 гг. и доказали ее эффективность. Смайли и его коллеги использовали препарат полисахарида серотипа I для предотвращения эпидемии пневмонии в государственной больнице в г.Вустер, штат Массачусетс [13]. В 1945 году была проведена вакцинация военнослужащих армии США, результаты показали профилактическую эффективность вакцины в отношении пневмококковой пневмонии, вызванной серотипами пневмококка, содержащимися в вакцине, но не предотвращающей заболевание, вызванное другими серотипами, таким образом, демонстрируя серотип-специфическую защиту.

Доступность и эффективность пенициллина и других антибиотиков привела к некоторому снижению интереса исследователей к разработке вакцин. Подобное отношение к пневмококковым вакцинам сохранялось вплоть до появления информации о развитии антибиотикорезистентности многих клинически значимых штаммов пневмококков, что показало необходимость продолжения исследований в области профилактики пневмококковой инфекции. К счастью, ряд исследователей были столь прозорливы, что продолжали исследования серотипов пневмококков, и в дальнейшем их работа создала условия для реинтродукции пневмококковых вакцин. В 1977 г. была создана и зарегистрирована в США 14-валентная вакцина, а в 1983 г. ее сменили 23-валентные препараты.

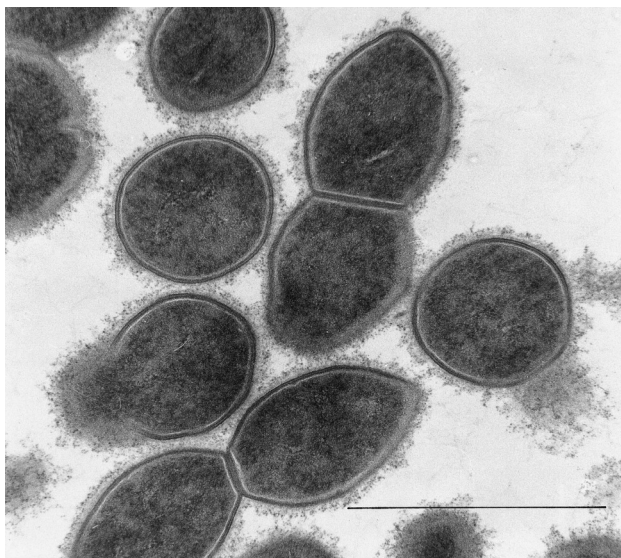
ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

2.1. Биологические и культуральные свойства *Streptococcus pneumoniae*

Пневмококки включены в род *Streptococcus* семейства *Streptococcaceae* на основании комплекса морфологических, биохимических и молекулярно-биологических свойств. В мазках из клинического материала пневмококки располагаются парами (диплококки), каждая пара окружена толстой капсулой, однако встречаются и некапсулированные формы пневмококков (рис.2). Пневмококки также могут образовывать короткие цепочки. Пневмококки имеют овальную или ланцетоподобную форму, размеры клеток 0,5–1,2 мкм. Грампозитивные, но окрашиваются слабо и могут выглядеть как грамнегативные. Неподвижны, спор не образуют.

Рис.2. Электронно-микроскопический снимок некапсулированных пневмококков, окрашенных ферритин-меченым антителом против фосфорилхолина. (Авт.Б.С.Соренсен, Институт сывороток, Копенгаген, Дания.)



Пневмококки являются факультативными анаэробами, рост которых усиливается при повышении содержания углекислого газа в атмосфере инкубации до 5-7%.

Оптимальная температура размножения 37°C, при температуре ниже 28°C и выше 42°C пневмококки не растут, при температуре 60°C погибают в течение 10 мин. Оптимальная рН – 7,2-7,8. Пневмококки малоустойчивы во внешней среде. Они быстро теряют жизнеспособность под действием различных дезинфицирующих веществ. На искусственных питательных средах сохраняются не более 6-7 дней. Вместе с тем пневмококки довольно устойчивы к высушиванию: в высушенной мокроте остаются жизнеспособными до 2 мес.

На простых питательных средах не растут или дают скудный рост. Пневмококки культивируют на средах с добавлением белка: кровяных, сывороточных, с добавлением асцитической жидкости. На кровяном агаре образуются нежные полупрозрачные, чётко очерченные мелкие колонии диаметром около 1 мм, напоминающие росинки. Колонии прозрачные в проходящем свете, иногда они могут быть плоскими с углублением в центре. На жидких средах дают нежное помутнение, иногда образуют осадок. Подобно прочим стрептококкам, колонии никогда не сливаются между собой. Некапсулированные колонии окружены зоной гемолиза в виде зеленоватого обесцвеченного ореола. Некапсулированные штаммы редко вызывают инфекцию.

Способны утилизировать широкий круг углеводов и замещенных соединений азота. Ферментируют глюкозу, галактозу, фруктозу, сахарозу, лактозу, мальтозу, раффинозу, гликоген и инулин, но не ферментируют дульцит или сорбит.

При первичном выделении клетки обычно окружены мощным типоспецифическим слоем полисахарида - капсулой, причисляемым к основным факторам вирулентности. Образование капсул пневмококками стимулирует внесение в среду крови, сыворотки или асцитической жидкости.

Пневмококки содержат эндотоксин, а также гемотоксин, фибринолизин, лейкоцидин, гиалуронидазу.

2.2. Морфология *Streptococcus pneumoniae*

Строение клеточной стенки пневмококка типично для грампозитивных бактерий. Клеточная стенка пневмококка – основная структурная единица оболочки микробной клетки, располагающаяся между цитоплазматической мембранной и капсулой, у безкапсульных форм бактерий – это внешняя оболочка клетки. Основным компонентом клеточной стенки пневмококка является пептидогликан - опорный полимер, имеющий сетчатую структуру и образующий наружный каркас бактериальной клетки. Само название пептидогликанов говорит о двойственной химической природе соединения. Гликаны представлены чередующимися остатками двух аминосахаридов – N - ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, а пептиды – цепью четырех лево- и правовращающихся аминокислот. Благодаря гликозидным связям гликаны собираются в полимер, а при помощи полипептидных связей они образуют между собой трехмерные структуры [14].

В пептидогликан встроены углеводы, тейхоевая кислота (ТК), липотейхоевая кислота (ЛТК), липопротеины, а также несколько холин-связанных белков. Холин представляет собой липид, который является важным фактором роста пневмококка.

Полисахаридная капсула выполняет защитную функцию, препятствуя опсонизации и последующему фагоцитозу.

Основные структурные пептиды формируются с участием транспептидаз (также известных, как пенициллин-связывающие белки) связывающих пентапептидные цепочки в линейные пептиды в пенициллин-чувствительных штаммах. У пенициллин-резистентных штаммов продуцируются другие варианты пептидов.

Уникальными свойствами обладает так называемый С-полисахарид клеточной стенки пневмококка (он не имеет ничего общего с С-групповым полисахаридом стрептококков). Это тейхоевая кислота (ТК), цепи которой прикреплены к клеточной стенке пептидогликана. Тейхоевые кислоты, ковалентно связаны с пептидогликаном и являются неотъемлемой частью клеточной стенки, таким образом, находятся в тесной связи со всеми процессами, происходящими при ее участии. К ним относятся – рост и деление клеток, связывание и резервирование катионов, необходимых для функционирования мембранных ферментов, процессы межклеточного распознавания, патогенность. Тейхоевая кислота, благодаря своему фосфорил-холиновому фрагменту соединяется с одним из острофазных белков сыворотки крови, получившим по этой реакции название С-реактивного белка (СРБ). Реакция легко учитывается по образованию преципитата и используется в оценке активности воспалительных процессов.

Сходным эффектом обладает липотейхоевая кислота пневмококковой клеточной стенки. ЛТК имеет структуру цепи, аналогичную тейхоевой кислоте, но отличающуюся от нее структурой сахара. Липотейхоевые кислоты известны как пневмококковый F (Forssman) антиген. ЛТК пневмококков представляет собой идентичные повторяющиеся цепочечные структуры, связанные с клеточной мембраной гликолипидов [15, 16].

Фосфохолиновые остатки липотейхоевых и тейхоевых кислот экспрессированы на поверхности клетки и выполняют функции активации пневмококкового аутолизина (LytA), фермента, который отвечает за аутолиз пневмококков, а также связывания с холин-связывающим доменом LytA и холина на ТК, который может регулировать активность LytA и др.

Фосфохолин прикрепляется к остаткам сахаридов. Пневмококковые поверхностные протеины А (PspA) и другие белки также присоединяются к холиновым остаткам на ЛТК.

Способность пневмококка к аутолизу (она имеет значение для размножения бактерий) определяется ферментом *LytA*, разрушающим, как амидаза, бактериальный пептидогликан. Это может иметь патогенетическое значение, так как при лизисе пневмококков высвобождается холестерин связывающий белок, пневмолизин, обладающий способностью к повреждению альвеолярного эпителия и сосудистого эндотелия [17].

Пневмококк располагает рядом других поверхностных белков, которые изучаются прежде всего в связи с проблемами бактериальной адгезии и возможностью использования в качестве вакцинных препаратов. Они были обнаружены в опытах с моноклональными антителами и имеют сложные названия, вынуждая пользоваться акронимами: *PspA* (pneumococcal surface protein A), *PspC* (pneumococcal surface protein C), *PsaA* (pneumococcal surface adhesin A), *SpsA* (*S. pneumoniae* surface protein A), *CbpA* (choline binding protein A). *PspA* является белком клеточной стенки пневмококка с молекулярной массой 67-99 кДа, который связан с тейхоевыми и липотейхоевыми кислотами участками фосфохолина [18]. Этот белок проходит через клеточную стенку и поверхностную капсулу пневмококка [19].

Такие белки, как *PspA* и *PspC* обладают множеством антигенных вариантов, которые отличают штаммы даже в пределах одного капсульного серотипа, накладывая отпечаток на взаимоотношения с хозяином. Тем не менее, различные белки *PspA*, как правило, обладают перекрестной реактивностью, поэтому иммунизация серотипом с одним вариантом *PspA* является иммуногенной и для других серотипов *PspA*. Вариабельность становится важным фактором для понимания неоднозначности инфекций, вызываемых идентичными сероварами пневмококка [20].

Протеин пневмококка *CbpA* имеет массу 75 кДа, является одним из факторов адгезии, который участвует в присоединении пневмококков к цитокин-активированным клеткам человека [21].

В настоящее время расшифрован геном пневмококка, который по современным данным составляет 2-2,1 Мб, что примерно вдвое меньше, чем геном *Escherichia coli* [22, 23]. Определена локация более 100 генов, в том числе 20 для тРНК синтетазы и 20 генов рибосомных белков пневмококка. Идентифицированы гены, участвующие в синтезе клеточной стенки. Известно, что *S.pneumoniae* является естественно трансформирующейся бактерией. Трансформация – направленный перенос и встраивание в генетический аппарат клетки небольшого фрагмента чужеродной ДНК. Посредством генетической рекомбинации часть трансформирующей молекулы ДНК может обмениваться с частью хромосомной ДНК донора. Пневмококк имеет несколько форм, вирулентные капсульные формы пневмококка - S-штамм образуют гладкие колонии. Авирулентные формы, не имеющие защитной капсулы, образуют шероховатые колонии - R-штамм. Микробиолог Ф.Гриффитс в 1928 году инъецировал мышам культуру живого пневмококка R-штамма вместе с S-штаммом, убитым при температуре 65°C.

В дальнейшем ему удалось выделить из зараженных мышей живые пневмококки, обладающие капсулой. Таким образом, оказалось, что такое свойство убитого пневмококка, как способность образовывать капсулы было передано живой бактерии, то есть, произошла трансформация этих клеток. Поскольку признак наличия капсулы является наследственным, то вероятно, феномен трансформации может быть объяснен передачей части наследственной информации от бактерий S-штамма к клеткам R-штамма.

В 1944 году О. Эвери, К. Мак-Леод и М. Мак-Карти продемонстрировали подобный механизм трансформации в опытах *in vitro*. Эти исследователи установили существование особой субстанции - «трансформирующего принципа» - экстракта из клеток S-штамма, обогащенного ДНК. Как далее выяснилось, ДНК, выделенная из клеток S-штамма и добавления в культуру

R-штамма, трансформировала часть клеток в S-форму. Клетки стойко передавали это свойство при дальнейшем размножении.

Обработка трансформирующего фактора ДНК-азой – ферментом, разрушающим ДНК, блокировала трансформацию (рис.3).

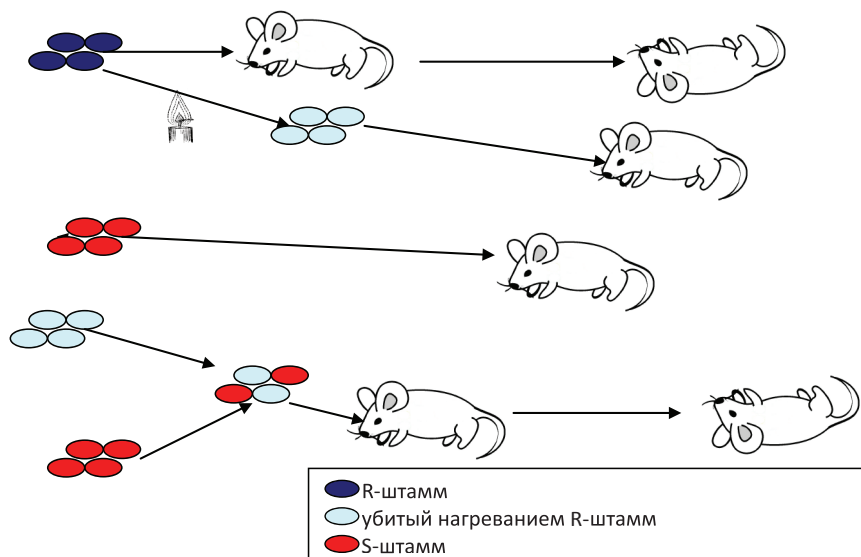


Рис.3. Трансформация у бактерий *Streptococcus pneumonia* [24, 25]

Таким образом, рекомбинация является мощным средством эволюции генома и обеспечивает большую степень гибкости генома пневмококка. Преобразование происходит только при высокой плотности клеток (от 105 до 108 КОЕ/мл).

Также в настоящее время изучена полная нуклеотидная последовательность капсульных генов некоторых серотипов *S.pneumoniae* [24, 25, 26, 27, 28].

Пневмококк является частью комменсальной флоры верхних дыхательных путей. Наряду с *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus* и различными гемолитическими стрептококками пневмококки колонизируют носоглотку [29].

ГЛАВА 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Заболеваемость пневмококковой инфекцией является самой высокой среди детей младше 2 лет и у взрослых старше 65 лет и варьируется в зависимости от нозологии, регионов распространения, состояния здоровья и времени года. Самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются у детей раннего возраста, но уровень быстро снижается в возрасте после 5 лет. Частота инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) у детей в возрасте до 2 лет значительно варьирует и составляет от менее 100 случаев на 100 тыс. в Финляндии до более 1000 случаев на 100 тыс. среди детей австралийских аборигенов [30]. Повышенный риск пневмококковых инфекций отмечается у детей с серповидно-клеточной анемией, ВИЧ-инфекцией, у детей с нарушениями питания, в некоторых этнических группах, таких, как коренные американцы, эскимосы, аборигены австралийского и африканского континентов. Даже в пределах одной страны риск развития пневмококковой инфекции может варьировать в 100 и более раз в разных группах населения. Заболеваемость также коррелирует с уровнем жизни. Так, в промышленно развитых странах заболеваемость ниже, чем в менее развитых регионах. Аналогичная тенденция отмечается и среди более привилегированных групп населения в одной стране по сравнению с бедным населением. Распространенность пневмококковой инфекции у детей в возрасте до 5 лет в странах Западной Европы (Финляндии, Великобритании, Германии, Швейцарии, Дании, Испании) составила менее 25 случаев на 100 тыс. населения в год, тогда как в Чили, Австралии и Новой Зеландии составила 25-60 случаев на 100 тыс. населения в год [31]. В аналогичных исследованиях, проведенных в США распространенность пневмококковой инфекции составила 65-75 случаев на 100 тыс., что

связано с более частым использованием в клинической практике бактериологического исследования культур крови у младенцев и детей младшего возраста с лихорадкой.

Несмотря на более высокий риск заражения пневмококком в группах детей с ВИЧ, коморбидными заболеваниями, в большинстве случаев пневмококковые инфекции развиваются у ранее здоровых младенцев и детей младшего возраста. Такие дети представляют собой иммунологически наивную категорию населения и более подвержены инвазии возбудителя в нижние дыхательные пути и кровотоку. Имеются и возрастные различия в структуре заболеваемости во всем мире. Например, в Гамбии и других сопоставимых по уровню развития странах мира, частота инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей до 5 месяцев жизни выше по сравнению с такой же возрастной группой детей в США [32]. Аналогичным образом, во многих странах с низким промышленным развитием колонизация пневмококками более распространена по сравнению с промышленно развитыми странами и начинается в более раннем возрасте, как правило, в первые месяцы жизни.

3.1. Эпидемиологические особенности носительства пневмококков

Учитывая, что большинство детей являются носителями штаммов пневмококков принадлежащих к нескольким серотипам, многие исследования посвящены изучению эпидемиологии носительства возбудителей в разные возрастные периоды. В исследовании, проведенном в США, распространенность назофарингеального носительства пневмококка у детей дошкольного возраста составила 38-60%, у детей младшего школьного возраста 29-35%, а у детей более старшего возраста только 9-25%. В исследованиях, проведенных в закрытых популяциях, таких как кибуцы в Израиле или бедные и перенаселенные африканские

общины были показаны те же различия между детьми и взрослыми [33, 34] Контакт с детьми, носителями пневмококка увеличивает скорость передачи возбудителя у подростков и взрослых. В исследовании, проведенном в США носительство пневмококка у взрослых пациентов, не имеющих детей, составило 6%, тогда как у взрослых, имеющих детей младшего возраста этот показатель составил 29%. Результаты исследования распространенности носительства пневмококка в сопряженных группах мать-ребенок, проведенного в Коста-Рике показали повышение уровня носительства возбудителя у детей с 6% в возрасте 1 мес. до 39% в 12 месячном возрасте, а у матерей с 1% до 9,8% [35].

В исследовании, проведенном в Швеции было показано, что средняя длительность колонизации носоглотки была больше у детей, в семьях которых отмечались носители одного и того же серотипа пневмококка. По мнению авторов исследования это свидетельствовало о высокой скорости рециркуляции в штамма в семье [36].

Колонизация *S.pneumoniae* может произойти уже в первые дни жизни ребенка. У грудных детей в возрасте от 2-х месяцев, распространенность носительства колеблется в пределах 15% в большинстве развитых стран мира до 60% и более у детей в развивающихся странах [37]. Пик колонизации пневмококком отмечается между 2 и 3 годами жизни [38, 39, 40]. Показано, что с увеличением возраста усиливается продукция специфических антикапсулярных антител [41, 42].

У детей раннего возраста, вакцинированных пневмококковой конъюгированной вакциной, вероятность колонизации носоглотки новыми серотипами *S.pneumoniae* обратно пропорциональна уровням циркулирующих в сыворотке крови специфических антиполисахаридных антител класса IgG [43].

В другом исследовании авторами было показано, что наличие циркулирующих в крови IgG и секреторных антител IgA к поверхностному белку пневмококка PsaA обеспечивает протек-

тирующее действие в отношении колонизации другими серотипами пневмококков [44, 45]. Были также получены данные, свидетельствующие о том, что колонизация слизистых оболочек носоглотки пневмококком приводит к активации синтеза антикапсулярных IgA у детей дошкольного возраста вне зависимости от вакцинального статуса ребенка в отношении пневмококка [46]. Большинство исследователей пришло к заключению, что скорость колонизации слизистых оболочек носоглотки у детей снижается с возрастом. Наиболее высокая скорость колонизации носоглотки пневмококком у детей в развитых странах характерна для младенцев и детей младшего возраста, посещающих детские учреждения, при этом уровень колонизации достигает 90%, а наиболее высокий данный показатель был отмечен у детей, проживающих с одним или несколькими братьями и сестрами [47, 48, 49, 50]. Кроме того, частые вирусные инфекции у младенцев и детей младшего возраста, посещающих детсады, способствуют колонизации носоглотки пневмококком [50, 51, 52,]. Таким образом, сочетание таких факторов как ранний детский возраст, несоблюдение правил гигиены, частые острые вирусные инфекции дыхательных путей, посещение детских дошкольных учреждений обеспечивает передачу *S.pneumoniae*, от ребенка к ребенку и от ребенка к родителю, а сами детские учреждения являются очагом высокого носительства пневмококка в том числе и устойчивых к антибиотикам штаммов. С учетом того, что в детских сообществах наблюдается наиболее высокая частота носительства и теснота общения, именно эта возрастная группа является основным резервуаром и вектором горизонтальной диссеминации пневмококков. В связи с этим одна из стратегий, направленная на предотвращение пневмококковых инфекций нацелена на профилактику носительства, особенно у детей [53].

Продолжительность носительства пневмококка зависит от возраста и серотипа, а также зависит от лечения антибиотиками, иммунного статуса ребенка, а также других факторов. Длитель-

ность носительства пневмококка максимальна у детей раннего возраста и младшего школьного возраста, значительно снижаясь у детей старшего возраста и взрослых [36, 41, 54]. Результаты исследования, проведенного в Швеции, включающего обследование 140 детей младшего возраста, у которых была выявлена колонизация пневмококком, показали, что носительство штамма в среднем продолжалось 30 дней, однако у 17% детей и через 3 месяца был выявлен тот же штамм пневмококка. В исследовании носительства штаммов пневмококка, проведенном в США, было продемонстрировано, что у взрослых отдельные серотипы пневмококка выделялись в интервале от 2 до 4 недель. Авторы выявили, что одни и те же серотипы пневмококка первоначально колонизируют новорожденных (как правило, в первые 6 месяцев жизни), а в дальнейшем могут быть обнаружены и в возрасте до 12 месяцев (в среднем 4 месяца) [41]. Относительный риск для конкретного серотипа колонизировавшего носоглотку ребенка вызывать инвазивные инфекции варьируются в зависимости от серотипа, но не от географического положения. Некоторые серотипы, такие как 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, являются одними из самых частых колонизаторов у младенцев и детей младшего возраста в большинстве стран мира и, таким образом, часто считаются «педиатрическими» или «детскими» серотипами [34, 55]. После 2 лет жизни носительство таких «педиатрических» серотипов быстро снижается. Хотя носительство пневмококков в целом уменьшается с возрастом, доля носительства «непедиатрических» серотипов увеличивается.

В отличие от типичных «педиатрических» серотипов, серотипы 1, 5, 7F, и 12 встречаются реже и быстрее устраняются из носоглотки. Тем не менее, эти серотипы способны вызвать серьезные заболевания и даже вспышки и эпидемии [34, 56]. Чаще всего колонизация протекает бессимптомно, однако в ряде случаев может развиваться местная или системная инфекция. Так ряд проведенных проспективных, лонгитудинальных исследований

показали, что большинство системных инфекций развиваются вскоре после колонизации пневмококком нового серотипа [41, 57, 58]. Носители, в большинстве случаев защищены от развития инвазивных пневмококковых инфекций наличием циркулирующих у них антител. Однако, такие антитела не всегда защищают от вторжения других штаммов пневмококка. Существуют также данные о том, что значительное число случаев пневмококковых отитов вызывается тем серотипом пневмококка, который колонизирован в носоглотке ребенка, а заболевание часто развивается на фоне ОРИ [59].

С клинической точки зрения различают **инвазивные** и **неинвазивные формы пневмококковой инфекции** (табл. 1). К инвазивным относят заболевания, при которых пневмококк выделен из стерильных в норме локусов - ликворе, крови, плевральной, перикардиальной, синовиальной жидкости. Инвазивная пневмококковая инфекция реализуется в тяжелые жизнеугрожающие состояния - пневмококковую пневмонию (до 70% от всех пневмоний), гнойный пневмококковый менингит (5-15% всех бактериальных менингитов), эндокардиты (около 3%), мастоидиты, плевриты, сепсис, часто имеющие бактериемическую природу. К неинвазивным относятся локально-очаговые поражения, такие как острый средний отит (около 25% от всех отитов), синусит и др.

Таблица 1

Пневмококковые заболевания

Инвазивные	Неинвазивные
Бактериемия	Бронхит
Сепсис	
Менингит	Острый средний отит
Пневмония	
Эндокардит	Синусит
Мастоидит	
Артрит	Конъюнктивит

3.2. Эпидемиологическая характеристика инвазивных форм пневмококковой инфекции

Заболеваемость инвазивными формами пневмококковой инфекции варьирует в пределах 15-24 случаев на 100 тыс. населения, при этом частота существенно отличается в разных возрастных группах и является наибольшей у детей до 2 лет и пациентов старше 65 лет. Так, например, в США общая заболеваемость инвазивными формами пневмококковой инфекции составляет 23,2 случаев на 100 тыс. населения, у детей до 12 мес. этот показатель составляет 165 случаев на 100 тыс., у детей 12-15 мес. – 203 случая на 100 тыс. населения [31, 60]. Наименьшая частота инвазивных пневмококковых инфекций отмечается у детей в возрасте 5-17 лет. Показано, что некоторые категории детей имеют более высокие показатели заболеваемости, так у детей с аспленией (функциональной или органической), у детей с ВИЧ-инфекцией частота инвазивных форм была выше и отмечалась в пределах 5-9 случаев на 100 тыс. населения [61]. В некоторых этнических группах (аборигены Аляски, Австралии, Новой Зеландии, афроамериканцы) [62] и у детей в возрасте до 4,5 лет, постоянно посещающих детские дошкольные учреждения [31, 62] частота инвазивных форм выше в 2-3 раза. Другими факторами риска являются курение, мужской пол, отсутствие грудного вскармливания [63, 64, 65, 66].

Смертность от инвазивных форм пневмококковой инфекции также максимальна у детей до 1 года и пациентов старше 65 лет.

Некоторые формы инвазивных инфекций имеют ряд особенностей. Так спонтанная пневмококковая бактериемия без наличия определенного локуса инфекции наблюдается у 3-5% детей в возрасте 3-36 месяцев, а единственным клиническим симптомом в этом случае является лихорадка [67]. Попадание пневмококков в кровь осуществляется через лимфатическую систему, наиболее вероятно через грудной лимфатический проток [68].

В большинстве случаев бактериемия имеет доброкачественное течение и разрешается без осложнений, однако у 10% детей развивается значительная бактериемия - более 100 КОЕ/мл, что клинически реализуется в виде таких осложнений, как менингит, пневмония, остеомиелит, артрит, фульминантный сепсис [69]. В целом, на долю пневмококков приходится 70-90% всех случаев бактериемии у детей. Летальность от пневмококковой бактериемии составляет около 20%, увеличиваясь у пациентов пожилого возраста до 60% [70].

Пневмококковый менингит представляет собой наиболее тяжелую форму инвазивной пневмококковой инфекции. На его долю приходится в среднем около 50% от общего числа всех менингитов, а частота встречаемости значительно зависит от показателей экономического развития страны, уровня вакцинации населения пневмококковой вакциной. Наиболее часто развивается как осложнение бактериемии и реже мастоидита [71, 72]. В США во всех возрастных группах ежегодно регистрируется около 6 тыс. случаев пневмококкового менингита со средней летальностью около 30%, которая может достигать 80% у пожилых людей [73, 74]. В группе детей в возрасте до 5 лет регистрируется около 1400 случаев в год, при этом частота неврологических нарушений и потери слуха может достигать 25-50% [75]. Летальность от пневмококкового менингита более чем в 2 раза превышает частоту летальных исходов от менингитов, вызванных *H. influenzae* и *Neisseria meningitidis* [76, 77]. Заболеваемость пневмококковым менингитом на 100 тыс. детей в возрасте до 1 года в Финляндии составляет 7 [78], Израиле – 17 [41], Чили – 27 [79], у аборигенов Новой Зеландии – 102 [80], аборигенов Аляски – 138 [81], в Гамбии – 148 [82], Нигере – 150 [83]. В России по данным А. Е. Платонова с соавт. отмечается в среднем 2-15 случаев пневмококкового менингита у детей до 5 лет [84]. В Украине по данным центральной лаборатории Государственной санитарно-эпидемиологической службы, диагноз

пневмококковый менингит ежегодно ставится 80-120 пациентам, из них 25-35 – дети до 5 лет.

Пневмококковый менингит опасен развитием тяжелых, инвалидизирующих осложнений, среди которых неврологические нарушения встречаются у 30%, задержка умственного развития – у 19%, потеря слуха – у 17%, судорожный синдром – у 15% и паралич – у 11% от общего числа выживших [75].

Внебольничная пневмония (ВП) является широко распространенным заболеванием во всех возрастных группах. Пневмококк является лидирующей причиной внебольничных пневмоний у детей первых лет жизни. Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ) назвал пневмонию «невидимым убийцей детей». Во всем мире более 150 миллионов детей в возрасте до 5 лет ежегодно страдают от пневмонии, из них 1,4 миллиона погибают. Во всем мире пневмония убивает больше детей в возрасте до 5 лет, чем СПИД, малярия и корь, вместе взятые [85, 86].

К ВП относятся инфекции, развившиеся в амбулаторных условиях или у пациентов, находившихся в домах длительного ухода в течение не менее 14 дней до появления симптомов. Ежегодная заболеваемость пневмонией в Европе и Северной Америке составляет 34-40 случаев на 1000 детей младше 5 лет и уменьшается до 11-16 случаев на 1000 детей в возрасте от 5 до 14 лет [87]. Половина детей младше 5 лет лечатся в условиях стационара, в то время как большинство детей старшего возраста получают терапию на дому [88]. Несмотря на высокий уровень заболеваемости (примерно 71 тыс. случаев пневмококковой ВП в год), летальность в развитых странах при отсутствии сопутствующих заболеваний находится на низком уровне, не превышая 6% в США [89]. В развивающихся странах пневмония представляет собой более тяжелое заболевание и является основной причиной летальных исходов у детей [90].

В домах длительного ухода пневмония является вторым по частоте инфекционным заболеванием (после инфекций моче-

вых путей) [91]. Так, в США, например, ежегодно регистрируется от 0,16 до 2,57 млн. случаев пневмонии, в которой на долю пневмококка приходится не менее 20% [89, 92]. В Великобритании и Швеции заболеваемость пневмонией у взрослых находится в пределах от 1 до 5 случаев на 1000 взрослых, в США – от 12 до 17 случаев на 1000 взрослых в год [92]. Средний уровень летальности у госпитализированных взрослых составляет 14%, однако в различных исследованиях колеблется от 2 до 30%. Например, в США ежегодно регистрируется 570 тыс. случаев пневмококковой пневмонии с летальностью 5-7%, которая выше у пожилых. Примерно у 25-30% пациентов с пневмококковой пневмонией развивается бактериемия, а частыми осложнениями пневмонии являются эмпиема плевры, перикардит и бронхиальная обструкция с развитием ателектазов и формированием абсцесса легких [86, 89].

3.3. Эпидемиологическая характеристика форм пневмококковой инфекции

Среди неинвазивных форм болезни выделяют инфекции верхних дыхательных путей (средний отит, параназальный синусит), нижних дыхательных путей (бронхит), а также другие относительно редко регистрируемые инфекции (конъюнктивит, полиартрит и др.).

В большинстве случаев *S. pneumoniae* вызывает мукозальные инфекции, такие как острый синусит и острый средний отит.

Острый средний отит (ОСО) – заболевание, которое может встречаться в любом возрасте, однако оно является наиболее частым у детей в возрасте до 5 лет. Самая высокая заболеваемость отмечается у детей от 3 мес. до 3 лет [93], на долю которых приходится не менее 71-75% от числа всех больных [94], а среди новорожденных ОСО встречается лишь в 3-5% случаев [95]. В целом около 60% детей переносят хотя бы один эпизод ОСО

на первом году жизни, около 80% – к третьему году, а 40% к 7 годам переболевают ОСО 6 и более раз [83]. ОСО может приводить к расстройствам слуха и последующей задержке развития ребенка [96]. Чаще всего ОСО развивается на фоне вирусной инфекции верхних дыхательных путей. Она ведет к воспалению и дисфункции евстахиевой трубы, появлению отрицательного давления в полости среднего уха, в результате чего происходит передвижение секретов, содержащих респираторные вирусы и патогенные бактерии, из носоглотки в среднее ухо [97].

Пневмококк является лидирующим возбудителем ОСО: на его долю приходится не менее 40-50% случаев, доля других значимых возбудителей отита меньшая, так *Haemophilus influenzae* регистрируется в 20-30%, а *Moraxella catarrhalis* 10-20% случаев ОСО [98,99]. В США ежегодно регистрируется 7 млн. случаев пневмококкового ОСО, из них 5,1 млн. – у детей в возрасте до 5 лет [100]. Пневмококковый ОСО сопровождается самой высокой частотой развития гнойных осложнений, таких как мастоидит, петрозит (воспаление каменистой части (pars petrosa) височной кости), лабиринтит, субдуральная эмпиема, а также обуславливает развитие таких осложнений, как гидроцефалия, тромбоз латерального синуса, паралич лицевого нерва, тимпаносклероз, нарушение слуха [101, 102]. Установлено, что в США ежегодно производится около 30 млн. посещений врача по поводу ОСО, а экономические затраты составляют по крайней мере 5 млрд. долларов США [103].

Острый риносинусит – сравнительно частое заболевание в детском возрасте. Исследования показывают, что 5-10% от всех инфекции верхних дыхательных путей осложняется развитием бактериального синусита. В целом на долю пневмококков приходится 40% от общего числа риносинуситов во всех возрастных группах [104, 105]. По результатам отдельных исследований, проведенных в Российской Федерации с использованием золотого стандарта диагностики (культуральное исследование

содержимого синуса, полученного путем аспирации), на долю пневмококков приходилось 44,9% от общего числа риносинуситов у взрослых, 17,3% случаев были вызваны *H. influenzae* и еще в 7,1% случаев эти микроорганизмы встречались в ассоциации.

Кроме вышеуказанных, часто встречающихся в клинической практике заболеваний, пневмококки могут вызывать и инфекции другой локализации, которые, однако, встречаются с гораздо меньшей частотой. К ним относятся первичный перитонит, вульвовагиниты (особенно в детском возрасте), конъюнктивиты, септический артрит, эндокардит и др.

Используя данные дозорных эпидемиологических исследований стран Северной Америки, Австралии и Европы, можно рассчитать общую нагрузку пневмококковой инфекции на систему здравоохранения. В частности, менингит составляет 0,04% случаев пневмококковых заболеваний, сепсис - 0,79%, пневмонии - 6,61% и острый средний отит - 92,56%. Учитывая показатели распространенности, в Украине ежегодно от пневмококковой инфекции умирает 720-750 детей в возрасте до 5 лет, что составляет более 13% от всех случаев детской смертности до 5 лет. Таким образом, клиническое и эпидемиологическое значение пневмококковой инфекции на современном этапе остается актуальным для большинства стран мира.

ГЛАВА 4

ФАКТОРЫ РИСКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

4.1. Демографические факторы риска

1. Возраст младше 2 лет. В связи с возрастными особенностями продукции антител дети в возрасте 3-18 месяцев не только чаще страдают от инвазивных пневмококковых инфекций, но также имеют более высокую вероятность неблагоприятного исхода в случае их развития в сравнении с детьми старших возрастных групп [106].
2. Мужской пол. В среднем пневмококковые инфекции чаще встречаются у мальчиков, но разница невелика – приблизительно 60% против 40% [107, 108].
3. Принадлежность к определенным расам/этническим группам. Несмотря на то, что в разное время в различных исследованиях указывалось на более высокую частоту пневмококковых инфекций, в т.ч. инвазивных, в некоторых этнических группах (например, среди коренного населения Аляски, индейцев, афроамериканцев в США, детей бедуинов в Израиле, маори в Новой Зеландии), скорее всего такая склонность обусловлена низким социально-экономическим уровнем жизни данных групп, а не их генетическими особенностями [79, 80, 81, 86].

4.2. Сезонные особенности пневмококковой инфекции

Частота развития инвазивных пневмококковых инфекций, пневмонии и отита увеличивается в период с сентября/октября до апреля/мая с пиком в декабре-феврале [109]. Такие же колебания отмечаются и в частоте выявления носоглоточного

носительства пневмококка [51]. По всей видимости, это связано с сезонными изменениями частоты вирусных инфекций, играющих важную роль в колонизации слизистых оболочек дыхательных путей пневмококками и последующем развитии инфекции, а также с пребыванием детей в ДДУ и школах в этот период [110].

4.3. Влияние характера вскармливания на частоту развития пневмококковой инфекции

Считается, что такие компоненты грудного молока как секреторный IgA, лактоферрин, лизоцим и др. препятствуют прикреплению пневмококков к клеткам респираторного эпителия. В некоторых исследованиях была показана более высокая частота отитов у детей, находящихся на искусственном вскармливании [111]. Кроме того, в нескольких американских исследованиях была продемонстрирована более высокая частота инвазивных пневмококковых инфекций у детей на искусственном вскармливании в сравнении с детьми, вскармливаемыми грудью [112, 113], хотя аналогичное финское исследование существенной разницы не выявило [114].

4.4. Влияние гигиенических факторов на частоту развития пневмококковой инфекции

Скученность и посещение детских коллективов. Повышенная частота вирусных инфекций, недостаток гигиены, потенциально повышенная передача пневмококков от человека к человеку способствуют увеличению риска развития пневмококковых инфекций в условиях множественных и/или тесных контактов. Ведущее значение посещения детских коллективов как фактора риска пневмококковых инфекций у детей подтверждено многочисленными исследованиями [115].

4.5. Состояния с иммунной недостаточностью

1. Анатомическая или функциональная аспления (включая гемоглобинопатии). Селезенка играет важную роль в элиминации пневмококков из кровотока. По данным Schutze et al. у детей с отсутствием или недостаточной функцией селезенки летальность от пневмококковых инфекций достигала 27% [116]. Дисфункция селезенки рассматривается также как ведущий фактор повышенного риска развития инвазивных пневмококковых инфекций у детей с гемоглобинопатиями, особенно – с серповидно-клеточной анемией [117].
2. Дефекты продукции антител. Любые заболевания, при которых нарушается синтез иммуноглобулинов, сопровождаются повышенным риском пневмококковых инфекций. К ним относят врожденные иммунодефицитные заболевания, сопровождающиеся недостаточностью Т- и В-лимфоцитов, дефекты системы комплемента (в частности дефицит С1, С2, С3 и С4-фракций), приобретенный общий переменный иммунодефицит, ВИЧ-инфекцию, нефротический синдром и состояния с хронической почечной недостаточностью, а также состояния с необходимостью проведения лучевой и/или иммуносупрессивной и цитостатической терапии (злокачественные новообразования, лейкемии, лимфомы, трансплантация органов) [118].
3. Нейтропении и дисфункции нейтрофилов. Риск пневмококковых инфекций в наибольшей степени повышен при первичных и вторичных нейтропениях, таких как циклическая нейтропения, медикаментозно индуцированная нейтропения, агранулоцитоз и других. Тогда как при других гранулоцитарных дисфункциях, например при нарушении адгезии лейкоцитов, повышения частоты пневмококковых инфекций не наблюдается [119].

4. Генетические вариации маннозо-связывающего лектина (МСЛ). Около 5% населения Европы и Северной Америки являются гомозиготами по вариантам МСЛ кодона. У этих субъектов частота пневмококковых инфекций более чем в 2,5 раза выше чем в остальной популяции [120].

4.6. Состояния без иммунной недостаточности

Роль сопутствующих заболеваний, способствующих развитию инвазивных пневмококковых инфекций, более четко прослеживается у детей в возрасте старше 5 лет. Комитет по инфекционным болезням Американской ассоциации педиатров к таким заболеваниям относит:

- 1) хронические болезни легких (в т.ч. бронхиальную астму);
- 2) хронические заболевания сердца (пороки «синего» типа и заболевания с застойной сердечной недостаточностью);
- 3) сахарный диабет;
- 4) наличие кохлеарных имплантов;
- 5) состояния с ликвореей [121].

Кроме того, в последнее время появились данные, что риск пневмококковых инфекций повышен у детей с неврологическими нарушениями, включая эпилепсии и мышечные дистрофии.

ГЛАВА 5

СЕРОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Характерной чертой большинства патогенных штаммов *S.pneumoniae*, является наличие полисахаридной капсулы. Капсульные полисахариды состоят из повторяющихся единиц олигосахаридов и для большинства из них известна точная химическая структура. Несмотря на то, что пневмококковый капсульный полисахарид не обладает прямым токсическим действием, именно он является одним из основных факторов вирулентности микроорганизма.

Роль капсулы в патогенезе пневмококковых инфекций сложно переоценить. Во многих исследованиях было показано, что во время инфекции капсула способствует нарушению фагоцитоза пневмококков полиморфноядерными лейкоцитами [122, 123].

Многочисленные исследования пневмококковых капсул позволили выделить ряд важных генетических и биохимических аспектов [124]:

- Гены, кодирующие биосинтез каждого полисахарида, являются типоспецифическими и располагаются на хромосоме.
- Типоспецифичные гены, кодирующие различные капсульные типы, могут располагаться на идентичных участках хромосомы.
- Типоспецифичные гены передаются комплексом во время генетической трансформации и интегрируются в donorскую хромосому путем рекомбинации гомологичных сегментов (механизм «кассеты»).
- Степень гомологичности между типоспецифическими генами различных капсулярных типов является минимальной.

- В каждом штамме присутствует только один набор типоспецифических генов (за редко встречающимся исключением – бинарно-инкапсулированных штаммов).
- Только у инкапсулированных штаммов есть гены, ответственные за выработку капсулярного полисахарида.

В настоящее время на основании химических различий в строении капсульных полисахаридов и способности иммунной системы кроликов распознавать эти различия путем выработки специфических антител выделены и описаны 93 серотипа пневмококка [124].

Для классификации пневмококковых серотипов предложены две номенклатурные системы: американская и датская. В американской системе произведена порядковая нумерация серотипов, основанная на времени их первого описания, без учета способности к перекрестному реагированию. Согласно международной диагностической схеме, разработанной в Дании (Statens Serum Institut), сформировано 46 групп антигенно-родственных серотипов с номерами от 1 до 48 (номера 26 и 30 в данной классификации не используются), демонстрирующих перекрестную реактивность. Серотипы обозначаются цифрами и буквами и объединяются в одну серогруппу. Таким образом, все серотипы распределяются между 21 серогруппой, каждая из которых представлена 2–5 серотипами, близкими по антигенной структуре, и 25 серологически однородными капсульными типами (табл. 2) [126].

Таблица 2.

Датская номенклатура и антигенные формулы пневмококковых типов

Тип	Антигенная формула	Тип	Антигенная формула	Тип	Антигенная формула
1	1a	15F	15a, 15b, 15c, 15f	28A	28a, 28c, 23d
2	2a	15A	15a, 15c, 15d, 15g	29	29a, 29b, 13b
3	3a	15B	15a, 15b, 15d, 15e, 15h	31	31a, 20b
4	4a	15C	15a, 15d, 15e	32F	32a, 27b

Окончание табл. 2.

Тип	Антигенная формула	Тип	Антигенная формула	Тип	Антигенная формула
5	5a	16F	16a, 16b, 11d	32A	32a, 32b, 27b
6A	6a, 6b	16A	16a, 16c	33F	33a, 33b, 33d
6B	6a, 6c	17F	17a, 17b	33A	33a, 33b, 33d, 20b
6C	6a, 6d	17A	17a, 17c	33B	33a, 33c, 33d, 33f
7F	7a, 7b	18F	18a, 18b, 18c, 18f	33C	33a, 33c, 33e
7A	7a, 7b, 7c	18A	18a, 18b, 18d	33D	33a, 33c, 33d, 33f, 6a
7B	7a, 7d, 7e, 7h	18B	18a, 18b, 18e, 18g	34	34a, 34b
7C	7a, 7d, 7f, 7g, 7h	18C	18a, 18b, 18c, 18e	35F	35a, 35b, 34b
8	8a	19F	19a, 19b, 19d	35A	35a, 35c, 20b
9A	9a, 9c, 9d	19A	19a, 19c, 19d	35B	35a, 35c, 29b
9L	9a, 9b, 9c, 9f	19B	19a, 19c, 19e, 7h	35C	35a, 35c, 20b, 42a
9N	9a, 9b, 9e	19C	19a, 19c, 19f, 7h	36	36a, 9e
9V	9a, 9c, 9d, 9g	20	20a, 20b, 7g	37	37a
10F	10a, 10b	21	21a	38	38a, 25b
10A	10a, 10c, 10d	22F	22a, 22b	39	39a, 10d
10B	10a, 10b, 10c, 10d, 10e	22A	22a, 22c	40	40a, 7g, 7h
10C	10a, 10b, 10c, 10f	23F	23a, 23b, 18b	41F	41a, 41b
11F	11a, 11b, 11e, 11g	23A	23a, 23c, 15a	41A	41a
11A	11a, 11c, 11d, 11e	23B	23a, 23b, 23d	42	42a, 20b, 35c
11B	11a, 11b, 11f, 11g	24F	24a, 24b, 24d, 7h	43	43a, 43b
11C	11a, 11b, 11c, 11d, 11f	24A	24a, 24c, 24d	44	44a, 44b, 12b, 12d
11D	11a, 11b, 11c, 11e	24B	24a, 24b, 24e, 7h	45	45a
12F	12a, 12b, 12d	25F	25a, 25b	46	46a, 12c, 44b
12A	12a, 12c, 12d	25A	25a, 25c, 38a	47F	47a, 35a, 35b
12B	12a, 12b, 12c, 12e	27	27a, 27b	47A	47a, 43b
13	13a, 13b	28F	28a, 28b, 16b, 23d	48	48a
14	14a				

Не все серотипы являются одинаково патогенными, большинство пневмококковых инфекций связано с ограниченным числом серотипов. До начала использования пневмококковых

конъюгированных вакцин (ПКВ), по всему миру преобладали представители примерно 10 серогрупп/серотипов пневмококка. Это прежде всего серогруппы 1, 3, 6, 14, 19 и 23 [127]. Именно с ними было ассоциировано 80–90% инвазивных пневмококковых инфекций. Наиболее вирулентными серотипами, которые чаще других вызывают тяжелые пневмонии с плевритом и деструкцией, принято считать серотипы 1, 3, 5 и 14 [128]. Кроме того, серотипы 1 и 5 нередко опосредуют вспышки пневмококковых инфекций, главным образом в развивающихся странах, и потому получили название «эпидемических» [129].

Различия в генетической организации серотипов частично объясняют ряд клинических феноменов, связанных с тем, что частота встречаемости различных серотипов зависит от времени, локализации инфекции, возраста, географического местоположения.

Примером подобного изменения циркулирующих серотипов, например, является тот факт, что с 1978 по 1994 год частота встречаемости серотипа 14 существенно увеличилась на фоне снижения распространенности 3 и 18С серотипов.

Преобладание тех или иных серотипов пневмококка отличается географически. Однако, следует учесть, что изучение серотиповой вариабельности пневмококков в разных странах мира носит неравномерный характер. Большинство исследований такого рода приходится на долю экономически развитых стран. В России, Украине и других странах постсоветского пространства современные публикации по этой теме остаются редкостью [130, 131, 132, 133].

В целом результаты этих исследований демонстрируют преобладание в актуальном спектре серогрупп 6, 14, 19, 23. Число полученных и типированных в подобных исследованиях инвазивных изолятов пневмококка невелико и исчисляется несколькими десятками.

Сложности этиологической верификации инвазивных пневмококковых инфекций можно объяснить отсутствием рутинной практики взятия крови для посева у детей с подозрением на бактериемию и менингит в сочетании с лечением антибиотиками до взятия биоматериала для микробиологического исследования. Однако даже ограниченное число изолятов демонстрирует лидерство серотипов 19F (25%) и 14 (19%) при инвазивных инфекциях в странах постсоветского пространства, как и в других странах в довакцинальную эру. К особенностям пейзажа пневмококков в России следует отнести сравнительно высокую долю серотипа 3 (до 10%) [132]. В 1980–1990-х гг. этот серотип (а не серотип 1, как в других странах) часто выявлялся при осложненной пневмонии (эмпиеме) у детей [131].

По данным, полученным в странах Восточной Европы и стран СНГ, из выделенных при пневмококковом менингите сероваров наиболее распространенными являются 1, 3, 4, 6, 12, 18 и 19. В отдельных регионах этих стран, наряду с выделением вышеуказанных серотипов в последние годы отмечалось преобладание серогруппы 19. Средний отит в этом регионе чаще вызывается серотипами 19F, 14, 23F, 6B, 3 и 19A; менингит – 14, 6B, 18C, 23F, 19F и 6A, другие инвазивные инфекции – 14, 6B, 19F, 18C, 4 и 23F.

Среди штаммов, вызывающих пневмонии также отмечаются некоторые особенности. У детей в возрасте до 5 лет преобладают серогруппы 3, 4, 6, 9, 14, 19, 23, а среди взрослых – 3, 4, 6, 7, 8, 9, 19 [115]. Распространение серогрупп 3, 6, 7, 19, 23, 14 и 18 среди детей с пневмококковыми инфекциями дыхательных путей в странах постсоветского пространства было отмечено и другими исследователями.

Были получены данные о том, что распространенные среди носителей серогруппы чаще всего вызывают пневмонию у детей раннего возраста, тогда как штаммы, не выявляемые у носителей, обуславливают пневмонию одинаково часто во всех

возрастных группах. Так, у детей до 3 лет преимущественно выделялись пневмококки серогрупп 6 и 19, а в более старшем возрасте – серогрупп 1, 3, 11, 18, 37, причем пневмококки 6 и 19 серогрупп составляли 30% всех выделенных штаммов у здоровых детей дошкольного возраста [134, 135].

В странах Северной Америки также сохраняются возрастные отличия в распределении серотипов пневмококка. У детей с инвазивными пневмококковыми инфекциями в возрасте до 36 месяцев отмечается преобладание серотипов 1, 5 и 12F, в случае развития отита чаще выделяются серотипы 1, 3, 5, 12F, 19A, 19F, при конъюнктивитах выявляется серотип 3 и нетипируемые штаммы пневмококка.

Имеются сведения и о зависимости тяжести инфекций от серогрупп пневмококков. Большинство носоглоточных (неинвазивных) изолятов пневмококка относится к тому же кругу серотипов, составляющих типичные «педиатрические» серотипы (3, 6, 14, 19, 23) [134, 136, 137]. Другие носоглоточные серотипы принадлежат к серогруппам 10, 11, 13, 15, 33 и 35. Следует отметить, что некоторые серотипы (например, 1, 5 и 46) редко выявлялись в носоглотке даже в тех популяциях, где они составляют существенную долю среди инвазивных изолятов. Это, вероятно, связано с непродолжительностью периода их колонизации [138, 139, 140, 141].

Неосложненные формы острой пневмонии в странах Восточной Европы чаще вызывают пневмококки сероваров 15, 18, 21, 23, 34, 37 и 42 [142], а осложненные формы – 21, 3, 5, 14 и 4, 7, 10. Наиболее тяжело, с развитием деструктивных процессов в легочной ткани протекают пневмонии, вызванные типами 3, 9, 12, 14 [142].

При инфекциях, вызванных 1, 6 и 9 серотипами пневмококка, деструктивные процессы в легочной ткани развивались в 20% случаев, а в 60,6% случаев их связывали с сероварами 3, 5 и 14.

Перед внедрением вакцины PCV 7 серотипы 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F и 23F составляли 80% случаев инвазивной пневмококковой инфекции в Северной Америке среди детей в возрасте до 5 лет. На долю серогруппы 14 приходилось 27,8%; 6 – 17,0%; 19 – 14,3%; 18 – 8,6%; 23 – 7,4%; 9 – 7,3%; 4 – 6,3% (рис. 4) [662]. В остальных возрастных группах лидирующие позиции занимали серогруппы 4, 6, 9, 12, 14, 19, 23.

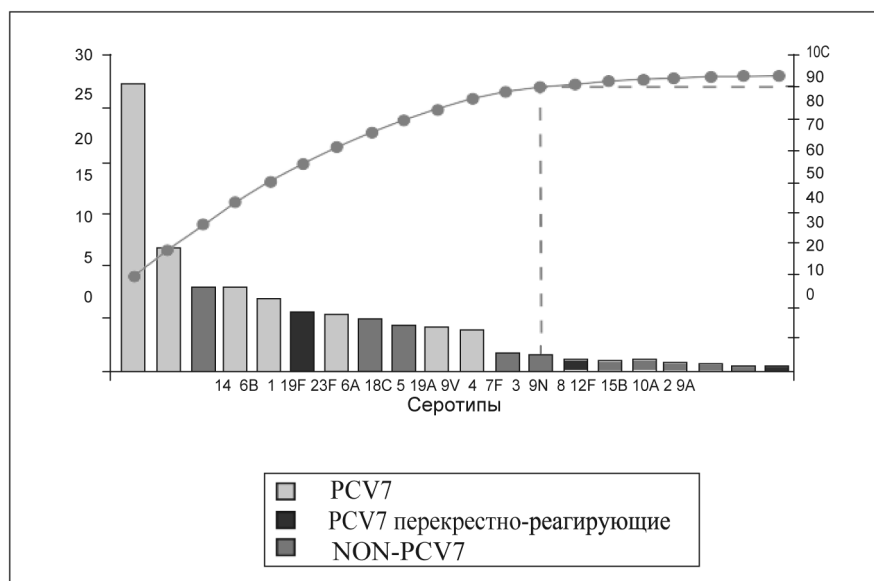


Рис. 4. Серотипы пневмококка, вызывающие инвазивные формы инфекции у детей младшего возраста в Северной Америке до внедрения вакцины PCV7.

Массовая вакцинация PCV7, начавшаяся в 2000 г., в течение нескольких лет резко снизила частоту инвазивных пневмококковых инфекций, ассоциированных с вакцинными серотипами пневмококка. Соответственно снизилась и доля PCV7-серотипов в циркулирующем пуле пневмококков. Так, в США уже в 2010–2011 гг. было отмечено практически полное исчезновение как

инвазивных (снижение до 3,8%), так и неинвазивных (снижение до 4,2%) изолятов PCV7-серотипов [143]. Аналогичная ситуация наблюдалась и в других странах, которые ввели вакцинацию PCV7 в национальные календари прививок [144].

Снижение частоты циркуляции вакцинных серотипов пневмококка под влиянием вакцинации PCV7 сопровождался увеличением роли других, невакцинных серотипов. Особую тревогу врачей во многих странах вызвал рост частоты встречаемости изолятор серотипа 19A, которые отличаются множественной устойчивостью к антибиотикам. В период с 1999–2000 (период до вакцинации) по 2008–2009 г. (пост-PCV7 период) в США его доля выросла с 2 до 22% [145, 146].

С началом применения тринадцативалентной PCV в 2010 г., имеющей в своем составе, помимо включенных в PCV 7, серотипы 1, 3, 5, 6A, 7F и 19A, этот рост прекратился [147].

Таким образом, несмотря на наличие определенных сходных тенденций в серотипах пневмококков, вызывающих заболевания в США, Европе и других странах, представленные различия свидетельствуют о значительных региональных вариациях и необходимости проведения эпидемиологических исследований в каждой стране и, по возможности, в отдельных географических регионах. Кроме того, выявленные закономерности выделения серотипов пневмококка при инвазивных и неинвазивных формах заболевания определяют стратегию разработки вакцин для профилактики наиболее тяжелых форм инфекции с включением наиболее часто встречающихся серотипов пневмококка, вызывающих тяжелые формы заболевания.

ГЛАВА 6

ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Использование моделирования пневмококковой инфекции на животных дало возможность изучить механизмы патогенеза болезни и выяснить значение основных факторов вирулентности пневмококка. Пневмококк прежде всего является патогеном человека и защитные механизмы, активирующиеся в организме животных могут существенно отличаться от тех, которые развиваются у людей. Кроме того, вирулентность у мышей значительно изменяется в зависимости от штамма пневмококка, например пневмококки серогрупп 6, 14, 19, и 23 редко являются вирулентными для мышей, в то время как серотипы 1, 2, и 3, как правило, являются вирулентными [148, 149]. Вирулентность также может варьироваться в зависимости и от линии мышей. Некоторые серотипы могут быть вирулентными для одного вида лабораторных животных, но не вирулентны в отношении других видов. Например, серотип 19F редко является вирулентным в отношении мышей, но вирулентен в отношении свиней [150]. Поэтому, данные полученные в экспериментах на моделях животных не всегда могут быть репрезентативны в отношении вирулентности пневмококков в организме человека. Указанные аспекты в изучении вирулентности пневмококков правомочны и в отношении изучения механизмов антимикробной резистентности, которая также является видоспецифичной.

Факторы вирулентности можно классифицировать по основным группам:

1. Осуществляющие адгезию (9).
2. Утилизирующие питательные вещества (37).
3. Выполняющие функцию транспортеров протеаз (30).
4. Ответственные за уклонение от защитных факторов хозяина (25).

5. Факторы с неизученными функциями (23).

Основные факторы вирулентности представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Факторы вирулентности *Streptococcus pneumoniae*

Колонизация верхних дыхательных путей	
Факторы	Роль в колонизации
Капсула	Обеспечивает доступ к эпителиальной поверхности, препятствует опсонофагоцитозу
ChoP	Связывается с эпителием носоглотки
CbpA (PspC)	Связывается с секреторным Ig во время первого этапа транслокации через эпителий
NanA, BgaA, StrH	Последовательно отщепляют сахара из гликоконъюгатов, освобождая рецепторы для адгезии
Hyl	Расщепляет гиалурон-содержащие компоненты внеклеточного матрикса
Pva	Связывается с фибронектином
Eno	Связывается с плазминогеном
Lux-контролируемая система quorum-sensing	Образование биопленки
Конкуренция в верхних дыхательных путях	
Бактериоцин (пневмоцин)	Пептид небольшого молекулярного веса, подавляющий других членов ниши
Инфекции респираторного тракта и пневмония	
Ply	Цитолитическое действие в высоких концентрациях Цитотоксическое при более низких концентрациях Повреждение эпителия и подавление движения реснитчатого эпителия Ингибирование бактерицидной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов Ингибирование пролиферации лимфоцитов Подавление синтеза антител Активация комплемента
	Активация продукции IL-1b и TNF моноцитами Связывание Fc фрагмента антител
PspA	Предотвращает связывание C3 комплемента с поверхностью пневмококков; связывает лактоферин

Окончание табл. 3.

Колонизация верхних дыхательных путей	
Факторы	Роль в колонизации
LytA	Расщепляет клеточную стенку, способствуя освобождению Ply
PsaA	Компонент ABC транспортной системы, которая принимает участие в устойчивости к оксидативному стрессу
PiaA PiuA	Компоненты ABC транспортной системы
NanA and NanB	Способствуют колонизации, обнажая рецепторы для адгезии, модифицируют поверхность конкурирующих бактерий, занимающих одну нишу и/или модифицируют функцию хозяина, расщепляя гликопротеины
IgA1	Расщепляет IgA1 человека

Примечание: BgaA, - β – галактозидаза; CbpA – холинсвязывающий белок A; ChoP-фосфорилхолин; Eno – энолаза; Hyl – гиалуронидаза; IgA-IgA1 протеаза; IgA1 – иммуноглобулин A1; LytA-аутолизин A; Nan – нейраминидаза; PavA – фактор адгезии и вирулентности A; PiaA – фактор связывания железа A; PiuA – фактор поглощения железа A; Ply – пневмолизин; PsaA – поверхностный антиген A; PspA – поверхностный белок A; StrH- β -N – ацетилглюкозаминидаза.

6.1. Капсула

Капсула является основным фактором, определяющим вирулентность пневмококков. Наличие капсулы препятствует фагоцитозу полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами, в результате чего наблюдается внеклеточное размножение микроорганизмов. Поскольку пневмококки имеют 93 антигенных серотипа, синтез антикапсулярных антител сероспецифичен и протектирует от заражения только конкретно этим серотипом или серогруппой [126]. Роль капсулы, как одного из важнейших факторов вирулентности пневмококков подтверждается тем фактом, что защита от развития пневмококковой инфекции может быть достигнута только за счет достаточного уровня капсульных специфических антител.

6.2. *Нейраминидазы*

Все клинически значимые штаммы пневмококков продуцируют как минимум одну нейраминидазу. Основной механизм повреждающего действия нейраминидазы связан со способностью этих ферментов отщеплять терминальные остатки сиаловых кислот от гликолипидов, гликопротеинов и олигосахаридов на поверхностях эукариотических клеток и в жидкостях. Результатом подобного расщепления является оголение поверхностных рецепторов клеток для пневмококковых адгезинов, что способствует тесному контакту пневмококка с органами мишенями [151]. Известно о существовании как минимум двух типов нейраминидаз. Нейраминидаза, получившая название NanA кодируется одноименным геном и имеет молекулярную массу 107 кДа. NanA позволяет *S.pneumoniae* колонизироваться в носоглотке и среднем ухе. Другая нейраминидаза – NanB с молекулярной массой 74,5 кДа кодируется геном NanB и имеет гораздо более слабую колонизационную активность, чем NanA. Отщепление сиаловых кислот под действием нейраминидаз приводит к различным нарушениям в органах и тканях. Так у пациентов, умерших от пневмококкового менингита в спинномозговой и других жидкостях был обнаружен антиген Томсона-Фриденрайха (TF-антиген). TF-гаптен характерный фрагмент многих мембранных и сывороточных гликолипидов и гликопротеидов и в норме этот дисахарид чаще всего сиализирован, реже фуколизирован. Под действием нейраминидаз происходит отщепление сиаловых кислот и дисахарид распознается в качестве чужеродного антигена, а его появление на эпителиальной поверхности почечных клубочков и мембране эритроцитов приводит к развитию гемолитических реакций.

Доказательством патогенетической роли нейраминидаз пневмококков послужили экспериментальные исследования, подтвердившие токсичность очищенного фермента при его ин-

траперитонеальном введении мышам. Однако в настоящее время нет убедительных данных в отношении корреляции активности пневмококковых нейраминидаз и тяжести пневмококковых инфекций [152].

6.3. Пневмолизин

Пневмолизин является цитоплазматическим белком с молекулярной массой 53 кДа, продуцируется всеми серотипами пневмококков. Пневмолизин является одним из членов семейства тиоловых активированных цитолизинов (TACyS) и состоит из четырех доменов. Пневмолизин связывается на мембранах эпителиальных клеток с холестерином, что приводит к формированию трансмембранных пор размерами около 35-45 нм и повреждению клеточной мембраны. Результатом подобного воздействия является лизис поврежденной пневмолизин-клетки. В эксперименте при изучении цитолитической активности длинных и укороченных вариантов пневмолизина было показано, что длинноразмерный PLy имеет более высокую способность к связыванию холестерина клеточной мембраны. Ключевую роль в связывании пневмолизина с холестерином и повреждении клеточной мембраны имеет домен 4, который является С-концевым доменом пневмолизина [153]. Пневмолизин не только обладает прямым цитотоксическим действием, а также нарушает плотное взаимодействие между эпителиальными клетками, что приводит к повреждению альвеолярного эпителия и сосудистого эндотелия. Это служит причиной кровоизлияний и обильной экссудации в альвеолярное пространство при пневмококковой пневмонии. Из других эффектов пневмолизина известно цитолитическое действие на клетки реснитчатого эпителия, что блокирует их активность. Пневмолизин разрушает альвеолярные эпителиальные клетки и повышает капиллярную проницаемость, создавая условия

для проникновения пневмококков в кровь и через гематоэнцефалический барьер [154, 155].

Пневмолизин привлекает нейтрофилы в очаг воспаления на ранних стадиях заболевания и лимфоциты в более поздние сроки воспаления. Под действием пневмолизина отмечается прямая активация системы комплемента через связывание с Fc-фрагментом антител. Экспрессия пневмолизина пневмококками снижает уровень сывороточного комплемента и опсоническую активность сыворотки. Продукция пневмолизина пневмококками также стимулирует макрофаги к выделению флоготенных цитокинов, прежде всего ФНО- α . Пневмолизин также активирует продукцию макрофагами оксида азота (NO). NO синтезируется индуцибельной NO-синтазой (iNOS) в качестве одного из важнейших элементов антимикробной защиты [156].

6.4. Поверхностно-расположенные холин- связывающие протеины

Адгезия пневмококков осуществляется с помощью поверхностно расположенных протеинов – пневмококкового поверхностного адгезина А (PsaA), пневмококковых поверхностных антигенов А и С и холин-связывающих протеинов, которые образуют своеобразные мостики между бактерией и рецепторами эпителиальных клеток. В последние годы опубликованы результаты исследований, посвященных изучению вирулентности представителей холин-связывающих протеинов (Cbp) и недавно описанных гидролаз клеточной стенки - LytB и LytC [157]. Показано, что мутантные штаммы пневмококков, дефицитные по Cbp-, LytB- и LytC имеют значительно более низкую способность к колонизации носоглотки.

PspA является серологически вариабельным протеином, способным к значительной рекомбинации [158]. Предполага-

ется, что проявление вирулентности при развитии системной инфекции связано с взаимодействием с С3b компонентом комплемента и блокированием альтернативного пути, снижая при этом эффективность рецептор-опосредованного клиренса комплемента [159].

PspA обнаруживаются в слизи респираторного тракта, где они связываются с лактоферрином и железо-связывающим гликопротеином при условии низкого уровня свободного внеклеточного железа, недостаточного для роста пневмококков. Преодоление пневмококками этого дефицита представляет собой потенциальный механизм вирулентности для колонизации слизистых оболочек носоглотки [160].

СbpA или SpsA, представляет собой поверхностный белок адгезии, который образует мостики между пневмококком и гликопротеинами цитокин-активированных клеток организма. PsaA также является поверхностным протеином, обеспечивающим вирулентность в результате адгезии к эпителиальным клеткам.

Пневмококковый гистидинсодержащий протеин А (PhrA) представляет собой белок с молекулярной массой 20-кДа с предполагаемой протеолитической активностью в отношении компонента С3 комплемента. PhrA является потенциальным кандидатом для использования в качестве вакцины против системной пневмококковой инфекции и среднего отита [161].

Недавно открытое новое семейство пневмококковых гистиновых протеинов PhtA, PhtB, PhtD и PhtE представляют собой гомологичные поверхностные протеины также обеспечивающие вирулентность возбудителя. Они также являются потенциальными кандидатами для создания новых вакцин, хотя защитные функции антител против PhtA, PhtB, PhtD в настоящее время недостаточно изучены [162].

6.5. Фосфорилхолинэстераза

Этот фермент активен в отношении остатков фосфорилхолина клеточной стенки ТК и ЛТК [163]. Инактивация гена, кодирующего этот фермент пневмококков вызывает изменение морфологии колонии от полупрозрачной до непрозрачной (характерна для вирулентных штаммов), что в опытах на мышах показывало значительное повышение вирулентности при внутрибрюшинном введении. Следовательно, фосфорилхолинэстераза участвует во взаимодействии *S. pneumoniae* с его хозяином.

6.6. Пневмококковый аутолизин

Пневмококковый аутолизин (LytA) является белком клеточной стенки с молекулярной массой 36 кДа, он присоединен к остаткам холина на ТК и ЛТК. Аутолизин повреждает гликаны и пептиды клеточной стенки во время клеточного деления и ремоделирования. Первоначально аутолизин считался одним из наиболее существенных факторов вирулентности пневмококка, но более поздние исследования показали, что он играет только незначительную роль и что иммунизация аутолизином не обеспечивает антипневмококковую протекцию [164].

Доказано также, что нарушение регуляции действия аутолизинов способствует обеспечению необратимых эффектов действия β -лактамов антибиотиков на пневмококк.

6.7. Гиалуронидаза

Практически все штаммы пневмококков продуцируют фермент гиалуронидазу – белок с молекулярной массой 107 кД, который связан с клеточной стенкой. Гиалуронидаза обеспечивает инвазию пневмококка в кровь после колонизации верхних дыхательных путей. Синтез гиалуронидазы пневмококком носит

индуцибельный характер – гиалуронидаза отщепляет гиалурониновую кислоту, а ее свободная форма стимулирует синтез фермента. В отличие от нейраминидаз, при интраперитонеальном экспериментальном заражении мышей и дальнейшей иммунизацией, протективную роль антител к пневмококковой гиалуронидазе доказать не удалось. В настоящее время продолжают исследования роли пневмококковой гиалуронидазы в процессах колонизации возбудителя.

6.8. Пептидогликан N-ацетилглюкозамин деацетилаза

Глюкозамин и остатки мурамовой кислоты клеточной стенки пневмококка традиционно рассматривается как N-ацетилированные. Тем не менее, более чем на 80% глюкозамина и 10% остатков мурамовой кислоты могут деацетилироваться, тем самым обеспечивая резистентность пептидогликана к гидролитическому действию лизоцима и мурамидазы, расщепляющей гликан [165]. Идентифицирован ген, кодирующий N-ацетилглюкозамин деацетилазу пептидогликана. Этот ген, следовательно, может способствовать пневмококковой вирулентности обеспечивая защиту от лизоцима, который, как известно, накапливается в высоких концентрациях в очаге инфекции.

6.9. Фазовые вариации пневмококков

Являются результатом модификации клеточной стенки пневмококка, в результате чего могут появиться непрозрачные или полупрозрачные колонии. Все штаммы пневмококков способны к вариативным фазовым изменениям. Непрозрачные колонии реже подвергаются аутолизу, содержат меньше тейхоевых кислот, но больше PspA в стенках клеток, способны колонизировать носоглотку на моделях животных и проявляли более

высокую вирулентность. Напротив, полупрозрачные колонии более склонны к аутолизу, содержат больше тейхоевых кислот, но меньше PspA в клеточных стенках, а на моделях мышей оказывались менее вирулентными при инокуляции в стерильные сайты.

6.10. Транспорт железа

Наличие железа является одним из основных факторов для роста и выживания многих микроорганизмов, в том числе и пневмококка. Два генетических локуса *S.pneumoniae* *pit1* и *pit2*, которые кодируют гомологи ABC транспортеров железа, являются необходимыми для утилизации железа пневмококком [166].

В настоящее время открыты и другие факторы вирулентности пневмококка, патогенетическая роль которых уточняется.

ГЛАВА 7

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПНЕВМОКОККОВ

7.1. Резистентность пневмококков к β -лактамным антибиотикам

С начала 90-х годов повсеместно отмечается рост резистентности пневмококков к пенициллину. Резистентность к пенициллину у пневмококков имеет хромосомное происхождение и в основном обусловлена качественными и количественными модификациями пенициллин-связывающих белков (ПСБ) – ферментов, участвующих в заключительных этапах синтеза клеточной стенки. Связывание β -лактамов с ПСБ приводит к угнетению синтеза и ремоделирования пептидогликанов, что сопровождается нарушением целостности клеточной стенки, задержкой роста бактерий или их лизисом [167]. Модификация ПСБ обусловлена мутациями в генах, кодирующих их синтез. Всего у пневмококков описано 6 ПСБ, но мутации чаще всего происходят в ПСБ1а, ПСБ2а, ПСБ2b и ПСБ2х [168]. Нуклеотидные последовательности мозаичных генов ПСБ могут существенно отличаться от немозаичных аллелей (более чем на 20%), что свидетельствует о непневмококковом происхождении данных последовательностей. Предполагается, что мозаичные блоки генетического материала возникают вследствие точечных мутаций в ПСБ-генах у стрептококков-комменсалов, а затем горизонтального передаются пневмококкам [169, 170].

Пневмококки считаются чувствительными к пенициллину, если минимальная ингибирующая концентрация (МИК) препарата для них составляет 0,06 мкг/мл и менее, умеренно резистентными при МИК – 0,1-1 мкг/мл и резистентными при МИК 2 мкг/мл и более.

Снижение чувствительности пневмококков к пенициллину сопровождается также резистентностью и к другим β -лактамам, но эта резистентность может быть выражена в различной степени. Так пенициллин-резистентные пневмококки будут нечувствительны и к оксациллину, цефуроксиму, цефиксиму, цефаклору, цефотетану, цефоперазону и пиперациллину. Но в то же время, умеренно резистентные к пенициллину пневмококки сохраняют чувствительность к амоксициллину, цефотаксиму, цефтриаксону и пеницемам [171]. Такая разница объясняется различиями в структуре молекул β -лактамных антибиотиков и различной их степенью связывания с ПСБ.

Во многих случаях резистентные к β -лактамам пневмококки оказываются мультирезистентными, т.е. нечувствительными и к антибиотикам других классов, включая макролиды, тетрациклин, хлорамфеникол или триметоприм/сульфаметоксазол. При этом перекрестная резистентность пневмококков к антибиотикам других групп возрастает по мере увеличения МИК пенициллина. Мультирезистентными чаще всего оказываются пневмококки серотипа 14 и серогрупп 6, 9, 19 и 23.

Для определения чувствительности пневмококков к пенициллину в качестве скринингового теста используется определение чувствительности к оксациллину дисковым методом (1 мг). Если диаметр зоны подавления роста пневмококка оказывается 19 мм и более, изолят считается пенициллин-чувствительным, если же зона подавления роста меньше 19 мм, то для данного изолята следует определить МИК пенициллина, амоксициллина, цефтриаксона или любого другого β -лактамного антибиотика, предназначенного для лечения. Для лечения пневмококкового менингита чувствительность к цефтриаксону и цефотаксиму документируется по МИК 0,5 мкг/мл и менее, умеренная резистентность – если МИК равна 1 мкг/мл, высокая резистентность – при МИК 2 мкг/мл и более. Для лечения пневмококковых инфекций без менингита аналогичные контрольные точки составляют $\leq 1/2/\geq 4$ мкг/мл.

Резистентность пневмококков к пенициллину в мире существенно варьирует: от 1–5% в Великобритании, Германии, Австрии, Норвегии и Швеции до 25–50% в Испании, Франции, Греции, Израиле, а также Гонконге и Таиланде [172, 173, 174, 175]. В серии исследований ПЕГАС, проведенных в России в период с 1999 по 2009, было продемонстрировано, что среди пневмококков, выделенных, в основном из респираторного тракта, резистентными к пенициллину были порядка 10% изолятов. При этом чувствительность к амоксициллину и цефтриаксону (цефотаксиму) оставалась стабильно высокой – практически 100%. К цефиксиму и цефтибутену чувствительными оказались соответственно 93,2% и 87,1% изолятов [176]. Резистентность пневмококков к антибиоткам в Украине изучалась в рамках II фазы исследования ПЕГАС в 2004-2005 гг., в исследовании ПАРУс (2008-2010), а в 2010 году Украина присоединилась к масштабному международному проекту SOAR (Survey of Antibiotic Resistance). Предварительные результаты исследований демонстрируют резистентность пневмококков к пенициллину на уровне 10-12%, к амоксициллину и цефтриаксону – на уровне 0-1% [177].

7.2. Резистентность пневмококков к не- β -лактамным антибиотикам

Приобретенная устойчивость пневмококков к макролидам реализуется 2 механизмами: 1) модификацией мишени связывания и 2) эффлюксом антибиотика из бактериальной клетки. Первый механизм обусловлен метилированием субъединицы 23S-rРНК, которое происходит под действием фермента метилазой, кодируемой геном *erm* (англ. erythromycin ribosome methylation). Этот ген ассоциирован с транспозонами и может быть локализован как на плазмидах, так и на хромосомах. Среди известных около 20 разновидностей гена *erm*, наибольшее

значение для формирования резистентности у пневмококка имеет вариант *ermB*. Большинство пневмококков, имеющих *ermB*, устойчивы ко всем макролидам, а также к линкозамидам и стрептограмину В (MLSB-тип резистентности), но чувствительны к кетолидам [178].

Другие штаммы пневмококков, резистентных к макролидам, имеют ген *mefE* (англ. macrolide efflux), кодирующий механизм активного выведения (эффлюкса) антибиотика из бактериальной клетки с помощью особой помпы, встроенной в клеточную стенку. *Mef*-позитивные пневмококки характеризуются резистентностью М-типа, они устойчивы к 14- и 15-членным макролидам, но сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам, линкозамидам, стрептограмину В и кетолидам [179]. Ген *mef* локализован на хромосомах в составе конъюгативных элементов, что обеспечивает его эффективное внутри- и межвидовое распространение.

Значительно реже встречаются другие механизмы резистентности к макролидам: мутации, влияющие на рибосомальные протеины L4 и L22, а также мутации домена V 23S субъединицы рибосомальной РНК [171].

Распространенность резистентных к макролидам штаммов пневмококков значительно варьирует – от 1% в странах Северной Европы до 50% в Греции. В среднем в Европе к макролидам устойчивы 23% пневмококков. В странах Азии уровень устойчивости пневмококков к макролидам наиболее высок – до 80% [180,181]. Исследования ПЕГАС выявили уровень резистентности пневмококков к макролидам на уровне 5% [176]. Однако уже в следующие 5 лет в России зарегистрировано повышение уровня устойчивости к макролидам среди неинвазивных пневмококков до 26% [182].

Ген *ermB* является преобладающим механизмом резистентности в большинстве стран Европы, особенно в Испании, Италии, Польше и Франции, а также в странах Азии, включая Китай

[183,184]. Изоляты пневмококков, экспрессирующие *mefE*, чаще встречаются в Великобритании, Германии, Канаде, Норвегии и США. В РФ до 50–85% макролидрезистентных штаммов пневмококка в РФ имеют ген *ermB* [182,185].

Множественная устойчивость пневмококков к противомикробным средствам связана с наличием транспозона Tn1545 [186]. Он придает устойчивость к канамицину (*aphA-3*), макролид-линкозамид-стрептограмин В-типу антибиотиков (*ermB*) и тетрациклину (*tetM*). Этот транспозон был конъюгирован и транспонирован на хромосомы штаммов *Enterococcus faecalis*, оральных стрептококков и *Listeria monocytogenes*. Свойства данного транспозона обеспечивают внезапное появление, быстрое распространение и стабилизацию устойчивости к нескольким классам антибиотикам у пневмококков в отсутствие плазмид.

Устойчивость к хлорамфениколу связана с синтезом хлорамфеникол-ацетилтрансферазы – фермента, инактивирующего данный антибиотик. Хлорамфеникол-ацетилтрансфераза кодируется соответствующим геном (*cat*), идентичным *cat*-гену плазмиды pC194 золотистого стафилококка.

Резистентность к тетрациклину опосредуется механизмом рибосомальной защиты, который кодируется генами *tetM* и *tetO*.

Пневмококки обладают естественной устойчивостью к хинолонам первого поколения и умеренно чувствительны к пefлоксацину, офлоксацину и ципрофлоксацину. Наиболее активны против пневмококков левофлоксацин и моксифлоксацин. Устойчивость к фторхинолонам в первую очередь включает мутации в гене ДНК-гиразы (*gyrA*), генов *parC* и *parE* топоизомеразы IV, а также механизм эффлюкса. Мутации *parC* приводят к появлению на первом этапе резистентности, которая нарастает в результате последующей мутации *gyrA*. Резистентность высокого уровня достигается при наличии одной мутации *parC* и двух мутаций *gyrA* [171].

Устойчивость к триметоприму формируется путем одной аминокислотной замены в хромосомной дигидрофолатредуктазе пневмококка, которая, как полагают, нарушает связывание фермента с триметопримом, но не влияет на активность самого фермента. Резистентность к сульфаниламидам связана с повторами одной или двух аминокислот в хромосомной дигидроптероатсинтазе [187]. Следует отметить, что уровень резистентности пневмококков к триметоприму/сульфометоксазолу повсеместно очень высок и составляет от 40% до почти 90%.

Пневмококк, как и все стрептококки, природно устойчив к аминогликозидам.

Случаев резистентности пневмококков к гликопептидам и оксазолидинонам пока не зарегистрировано.

Литература

1. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, editor. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases// Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 571–82.
2. Бекетова Г.В. Пневмония у детей: классификация, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение (клиническая лекция)// Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2014, -№ 23 (1), - С.551-560.
3. Walker C.L. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea/ C.L. Walker, I.Rudan, L. Liu et al.// Lancet. 2013 Apr 20;381(9875):1405-16. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60222-6.
4. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Pneumococcal Diseases. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/topics/pneumococcal/Pages/PneumococcalDisease.aspx>. Last accessed October 2012.
5. World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO position paper-2012 recommendations. Vaccine 2012 Jul 6;30(32):4717-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.093
6. WHO Global Immunization Vision and Strategy, April 2005.

7. Маянский Н.А. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков/ Н.А.Маянский, Н.М. Алябьева, А.В. Лазарева и др.// Вестник РАМН, - 2014, №7-8, С.-38-45.

8. Eichmann K., Krause R.M. Fred Neufeld and pneumococcal serotypes: foundations for the discovery of the transforming principle// Cell Mol Life Sci. 2013 Jul;70(13):2225-36. doi: 10.1007/s00018-013-1351-z.

9. White B. The biology of pneumococcus. Cambridge, Mass: Commonwealth Fund, Harvard University Press; 1938.

10. Heidelberger M, Avery OT. The soluble specific substance of pneumococcus. J Exp Med 1923;38:73–9.

11. Francis T, Tillett WS. Cutaneous reactions in pneumonia: the development of antibodies following the intradermal injection of type-specific polysaccharide// J Exp Med 1930;52:573–85.

12. Ekwurzel GM. Studies on immunizing substances in pneumococci, part VIII. Report on field tests to determine prophylactic value of a pneumococcus antigen/ G. M Ekwurzel, J. S. Simmons, L.I. Dublin et al // Public Health Rep 1938;53:1877–93.

13. Smillie WG, Warnock GH, White HJ. A study of a type I pneumococcus epidemic at the State Hospital at Worcester, Mass// Am J Public Health Nations Health 1938;28:293–302.

14. Severin A, Severina E, Tomasz A. Abnormal physiological properties and altered cell wall composition in *Streptococcus pneumoniae* grown in the presence of clavulanic acid// Antimicrob Agents Chemother 1997;41:504–10.

15. Fischer W. Pneumococcal lipoteichoic and teichoic acid In: Tomasz A, editor. *Streptococcus pneumoniae: molecular biology and mechanisms of disease*// Larchmont, NY: Mary Ann Liebert, Inc.; 2000. p. 155–77.

16. Fischer W. Small-angle X-ray scattering analysis of pneumococcal lipoteichoic acid phase structure/ W. Fischer, S. Markwitz, H. Labischinski et al// Eur J Biochem 1997;244:913–17.

17. Moscoso M. Vancomycin tolerance in clinical and laboratory *Streptococcus pneumoniae* isolates depends on reduced enzyme activity of the major LytA autolysin or cooperation between CiaH histidine kinase and capsular polysaccharide/ M Moscoso, M. Domenech, E. Garcia et al// Mol Microbiol 2010. [Epub ahead of print].

18. Jedrzejewski MJ. Pneumococcal virulence factors: structure and function. Microbiol Mol Biol Rev 2001;65:187–207.

19. Yother J. Generation and properties of a *Streptococcus pneumoniae* mutant which does not require choline or analogs for growth/ J. Yother, K. Leopold, J. White et al// J Bacteriol 1998;180:2093–101.
20. Briles D.E. Pneumococcal diversity: considerations for new vaccine strategies with emphasis on pneumococcal surface protein A (PspA)/ D.E. Briles, E. Swiatlo, J.P. Dillard et al// Clin Microbiol Rev. 1998 Oct;11(4):645-57.
21. Rosenow C. Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae*/ C. Rosenow, P. Ryan, J.N. Weiser et al// Mol Microbiol. 1997 Sep;25(5):819-29.
22. Baltz R.H. DNA sequence sampling of the *Streptococcus pneumoniae* genome to identify novel targets for antibiotic development/ R.H Baltz, F.H. Norris, P. Matsushima et al// Microb Drug Resist 1998; 4: 1–9.
23. Dopazo J, Mendoza A, Herrero J. Annotated draft genomic sequence from a *Streptococcus pneumoniae* type 19F clinical isolate// Microb Drug Resist 2001;7:99–125.
24. Arrecubieta C, Lopez R, Garcia E. Molecular characterization of *cap3A*, a gene from the operon required for the synthesis of the capsule of *Streptococcus pneumoniae* type 3: sequencing of mutations responsible for the unencapsulated phenotype and localization of the capsular cluster on the pneumococcal chromosome// J Bacteriol 1994;176:6375–83.
25. Garcia E, Llull D, Lopez R. Functional organization of the gene cluster involved in the synthesis of the pneumococcal capsule// Int Microbiol 1999;2:169–76.
26. Morona J.K. Molecular and genetic characterization of the capsule biosynthesis locus of *Streptococcus pneumoniae* type 23F/ J.K. Morona, D.C. Miller, T.J. Coffey et al// Microbiology 1999;145(Pt 4):781–9.
27. Weber B. The *fib* locus in *Streptococcus pneumoniae* is required for peptidoglycan crosslinking and PBP-mediated beta-lactam resistance/ B. Weber, K. Ehler, A. Diehl et al// FEMS Microbiol Lett 2000;188: 81–5.
28. Alonso de Velasco, Verheul A, Verhoef J. *Streptococcus pneumoniae*: Virulence Factors, Pathogenesis and Vaccines/ Microbiological reviews 1995, Vol. 59, No. 4p. 591–603.
29. Simell B. Pneumococcal Carriage Group. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease/ B. Simell, K. Auranen,

H. Kayhty et al // Expert. Rev. Vaccines. 2012; 11: 841–855. doi: 10.1586/erv.12.53.

30. Greenwood B. The epidemiology of pneumococcal infection in children in the developing world// Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1999;354:777–85.

31. Hausdorff W.P. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children/ W.P. Hausdorff, G.Siber, P.R. Paradiso et al// Lancet 2001;357:950–2.

32. Abdullahi O. The prevalence and risk factors for pneumococcal colonization of the nasopharynx among children in Kilifi District, Kenya/ O. Abdullahi, A.Karani, C.C. Tigoi et al// PLoS One 2012;7:e30787. doi: 10.1371.

33. Borer A. Antibiotic-resistant pneumococci carried by young children do not appear to disseminate to adult members of a closed community/ A. Borer, H. Meirson, N. Peled et al // Clin Infect Dis 2001;33: 436–44. doi: 10.1086/321888.

34. Dagan R. An outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 in a closed community in southern Israel./ R. Dagan, S. Gradstein, I. Belmaker et al// Clin Infect Dis 2000;30:319–21. doi: 10.1086/313645.

35. Vives M. Nasopharyngeal colonization in Costa Rican children during the first year of life/ M. Vives, M.E. Garcia, P. Saenz et al// Pediatr Infect Dis J 1997;16:852–8.

36. Ekdahl K. Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project/ K. Ekdahl, I. Ahlinder, H.B. Hansson et al// Clin Infect Dis 1997;25:1113–17.

37. Aniansson G. Nasopharyngeal colonization during the first year of life/ G.Aniansson, B. Alm, B. Andersson et al // J Infect Dis 1992;165(Suppl.1):S38–42.

38. Dagan R. Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines/ R. Dagan, R. Melamed, M. Muallem et al// J Infect Dis 1996; 174:1352–5.

39. Gray B.M. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: the effects of season and age on pneumococcal acquisition and carriage in the first 24 months of life/ B.M. Gray, M.E. Turner, Jr H.C. Dillon et al// Am J Epidemiol 1982;116:692–703.

40. Henderson F.W. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care/ F.W. Henderson, P.H. Gilligan, K. Wait et al// *J Infect Dis* 1988;157:256–63.

41. Gray B.M, Dillon Jr H.C. Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: antibody to types 3, 6, 14, and 23 in the first two years of life// *J Infect Dis* 1988;158:948–55.

42. Gray B.M, Dillon Jr H.C. Natural history of pneumococcal infections// *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:S23–5.

43. Dagan R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus/ R. Dagan, N. Givon-Lavi, D. Fraser et al// *J Infect Dis* 2005;192:367–76. doi: 10.1086/431679.

44. Rapola S. Anti-PsaA and the risk of pneumococcal AOM and carriage/ S. Rapola, V. Jantti, M. Eerola et al// *Vaccine* 2003;21:3608–13. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00409-2.

45. Simell B. Pneumococcal carriage and otitis media induce salivary antibodies to pneumococcal surface adhesin A, pneumolysin, and pneumococcal surface protein A in children/ B. Simell, M. Korkeila, H. Pursiainen et al// *J Infect Dis* 2001;183:887–96.

46. Bogaert D. Pneumococcal conjugate vaccination does not induce a persisting mucosal IgA response in children with recurrent acute otitis media/ D. Bogaert, R.H. Veenhoven, R. Ramdin et al// *Vaccine* 2005; 23:2607–13.

47. Aniansson G. Nasopharyngeal colonization during the first year of life/ G. Aniansson, B. Alm, B. Andersson et al// *J Infect Dis* 1992;165(Suppl.1):S38–42.

48. Dagan R. Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines/ R. Dagan, R. Melamed, M. Muallem et al// *J Infect Dis* 1996; 174:1352–5.

49. Principi N. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius Project Collaborative Group/ N. Principi, P. Marchisio, G.C. Schito et al// *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:517–23.

50. Varon E. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and

Branhamella catarrhalis in children with respiratory tract infections/ E. Varon, C. Levy, DeLa F. Rocque et al// Clin Infect Dis 2000;31: 477–81.

51. Gray B.M. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: the effects of season and age on pneumococcal acquisition and carriage in the first 24 months of life B.M. Gray, M.E. Turner, H.C. Dillon Jr et al// Am J Epidemiol 1982;116:692–703.

52. Loda F.A. Occurrence of *Diplococcus pneumoniae* in the upper respiratory tract of children / F.A. Loda, A.M. Collier, W.P. Glezen et al// J Pediatr.1975;87:1087–93.

53. Райнерт Р.Р., Тайши Б. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита и назофарингеального носительства// Педиатрич. фармакол. 2012; 3: 12–18.

54. Dagan R. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers/ R.Dagan, N. Givon-Lavi, O. Zamir et al// J Infect Dis 2002;185:927–36.

55. Box Q.T. Bacterial flora of the upper respiratory tract, part I. Comparative evaluation by anterior nasal, oropharyngeal, and nasopharyngeal swabs/ Q.T. Box, R.T.Cleveland, C.Y. Willard et al// Arch Ped Adolesc Med 1961;102:293–301.

56. Bradley J.S. Pediatric pneumococcal bone and joint infections. The Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group (PMPSSG)/ J.S Bradley, S.L.Kaplan, T.Q. Tan et al//Pediatrics 1998;102: 1376–82.

57. Faden H. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. Tonawanda/ H. Faden, L. Duffy, R.Wasielewski et al// J Infect Dis 1997; 175:1440–5.

58. Gray B.M. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life/ B.M. Gray, G.M. Converse 3rd, Jr H.C. Dillon et al// J Infect Dis 1980;142:923–33.

59. Syrjanen R.K. Pneumococcal acute otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage/ R.K. Syrjanen, K.J. Auranen, T.M. Leino et al// Pediatr Infect Dis J 2005;24:801–6.

60. Madhi S, Pelton SI. Epidemiology, diagnosis and treatment of serious pneumococcal infections in children from pneumococcal vaccines/ In: Siber GR, Klugman KP, Makela PH, editors.//The impact of conjugate vaccine. Washington, DC: ASM Press; 2008.p. 95–108.

61. Nunes M.C. The impact of antiretroviral treatment on the burden of invasive pneumococcal disease in South African children: a time series analysis M.C. Nunes, A. von Gottberg, L. de Gouveia et al// AIDS 2011;25:453–62.

62. Iglesias Sanchez L. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in children in Gipuzkoa (Spain) from 1981 to 2001/ L. Iglesias Sanchez, E.G. Perez-Yarza, J.M. Garcia-Arenzana et al. // An Esp Pediatr 2002;57:401–7. In Spanish.

63. Bauchner H. Studies of breast-feeding and infections: how good is the evidence? / H. Bauchner, J.M. Leventhal, E.D. Shapiro et al// JAMA 1986;256: 887–92.

64. Nafstad P. Day care centers and respiratory health / P. Nafstad, J.A. Hagen, L. Oie et al// Pediatrics 1999;103:753–8.

65. Rovers M.M. Day-care and otitis media in young children: a critical overview/ M.M. Rovers, G.A. Zielhuis, K. Ingels et al// Eur J Pediatr 1999; 158:1–6. doi: 10.1007/PL00021272.

66. Nuorti J.P. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team/ J.P. Nuorti, J.C. Butler et al// N Engl J Med 2000;342:681–9. doi: 10.1056/NEJM200003093421002.

67. Chudwin DS. Prophylaxis and treatment of pneumococcal bacteremia by immune globulin intravenous in a mouse model// Clin. Immunol. Immunopathol. 1989;50:62–71.

68. Woods E.R. Bacteremia in an ambulatory setting: improved outcome in children treated with antibiotics/ E.R. Woods, J.L. Merola, W.G. Bithoney et al// Am J Dis Child 1990;144:1195–9.

69. McCarthy P.L. Further definition of history and observation variables in assessing febrile children/ P.L. McCarthy, J.F. Jekel, C.A. Stashwick et al// Pediatrics 1981;67:687–93.

70. Stephen J., Gary R. Fleisher. Efficacy of an observation scale in detecting bacteremia in febrile children three to thirty-six months of age, treated as outpatients// Pediatrics, 1995; 126: 877-881. doi: 10.1016/S0022-3476(95)70200-8.

71. Greenwood B. The epidemiology of pneumococcal infection in children in the developing world// *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:777–85.

72. Kennedy W.A. Incidence of bacterial meningitis in Asia using enhanced CSF testing: polymerase chain reaction, latex agglutination and culture/ W.A Kennedy, S.J. Chang, K. Purdy et al// *Epidemiol Infect* 2007;135:1217–26. doi: 10.1017/S0950268806007734.

73. Nigrovic L.E. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis/ L.E. Nigrovic, N. Kuppermann, C.G. Macias et al// *JAMA* 2007;297:52–60.

74. Henneberger P.K. The descriptive epidemiology of pneumococcal meningitis in New York City/ P.K. Henneberger, E.I. Galaid, J.S. Marr et al// *Am J Epidemiol* 1983;117:484–91.

75. Pichard E. Rebound fever in bacterial meningitis: role of dexamethasone dosage/ E. Pichard, D. Gillis, M. Aker et al// *Isr J Med Sci* 1994; 30:408–11.

76. Prober C.G. The role of steroids in the management of children with bacterial meningitis// *Pediatrics* 1995;95:29–31.

77. Esterle T.M., Edwards K.M. Concerns of secondary fever in *Streptococcus pneumoniae* meningitis in an era of increasing antibiotic resistance// *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:552–4.

78. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*// *J Clin Microbiol* 1995;33:2759–62.

79. Davidson M. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in Alaska, 1986–1990–ethnic differences and opportunities for prevention/ M. Davidson, A.J. Parkinson, L.R. Bulkow et al// *J Infect Dis* 1994; 170:368–76.

80. Leach A.J. Bacterial colonization of the nasopharynx predicts very early onset and persistence of otitis media in Australian aboriginal infants/ A.J. Leach, J.B. Boswell, V. Asche et al// *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:983–9.

81. Vuori-Holopainen E, Peltola H. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia// *Clin Infect Dis* 2001;32:715–26.

82. Rosen C. longitudinal study of the nasopharyngeal carriage of pneumococci as related to pneumococcal vaccination in children attending

day-care centres/ C. Rosen, P.Christensen, B. A. Hovelius et al// Acta Otolaryngol 1984;98:524–32.

83. Henderson F.W. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care/ F.W Henderson, P.H. Gilligan, K. Wait et al// J Infect Dis 1988;157:256–63.

84. Платонов А. Е., Королева И. С., Платонова О. В. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в Москве// Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006, № 4, с. 36–43.

85. Бережной В.В., Козачук В.Г. Новые возможности вакцинопрофилактики: инвазивные пневмококковые заболевания, пневмонии, отиты у детей можно предупредить // Здоровье ребенка. 2014, №2, с.69-75.

86. Bradley J.S. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America/ J.S. Bradley, C.L. Byington, S.S. Shah et al// Clin Infect Dis 2011;53:c. 25–76. doi: 10.1093/cid/cir531.

87. Banerjee R. Emerging Infections Network Hemolytic-Uremic Syndrome Study Group. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic-uremic syndrome among children in North America/ R. Banerjee, A.L. Hersh, J.Newland et al// Pediatr Infect Dis J 2011;30:736–9.

88. Madhi S, Pelton SI. Epidemiology, diagnosis and treatment of serious pneumococcal infections in children from pneumococcal vaccines. In: Siber GR, Klugman KP, Makela PH, editors//The impact of conjugate vaccine. Washington, DC: ASM Press; 2008. p. 95–108.

89. Kaplan S.L. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children/ S.L. Kaplan, Jr. E.O Mason, E. Wald et al// Pediatr Infect Dis J 2002;21:141–7.

90. Wall R.A. The etiology of lobar pneumonia in the Gambia/ R.A. Wall, P.T. Corrah, D.C. Mabey et al// Bull World Health Organ 1986;64: 553–8.

91. Paton J.C. Mitchell TJ.Molecular analysis of the pathogenicity of *Streptococcus pneumoniae*: the role of pneumococcal proteins/ J.C. Paton, P.W. Andrew, G.J. Boulnois et al// Annu Rev. Microbiol 1993; 47:89-115. doi: 10.1146/annurev.mi.47.100193.000513.

92. Pilishvili T. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine / T. Pilishvili, C. Lexau, M.M. Farley et al// J Infect Dis 2010;201:32–41. doi: 10.1086/648593.

93. Shouval D.S. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis/ D.S. Shouval, D. Greenberg, N. Givon-Lavi et al// *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:602–7. doi: 10.1097/01.inf.0000220231.79968.f6.

94. Virolainen A. Nasopharyngeal antibodies to pneumococcal pneumolysin in children with acute otitis media/ A. Virolainen, J. Jero, H. Kayhty et al// *J Infect Dis* 1995;2(6): 704–707.

95. Aniansson G. A prospective cohort study on breast-feeding and otitis media in Swedish infants/ G. Aniansson, B. Alm, B.A. Andersson et al// *Pediatr. Infect. Dis. J* 1994;13:183–8.

96. Monasta L. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates/ L. Monasta, L. Ronfani, F. Marchetti et al// *PLoS ONE*. 2012; 7 (4): 36226. doi: 10.1371.

97. Lieberthal A.S. The diagnosis and management of acute otitis media (clinical practice guideline)/ A.S. Lieberthal, A.E. Carroll, T. Chonmaitree et al// *Pediatrics*. 2013; 131: 964 doi: 10.1542/peds.2012-3488.

98. Douglas R.M. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age/ R.M. Douglas, J.C. Paton, S.J. Duncan et al// *J Infect Dis* 1983;148:131–7.

99. Lee H.J. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection/ H.J. Lee, J.H. Kang, J. Henrichsen et al// *Vaccine* 1995;13:1533–8.

100. Casey J.R. Comparison of amoxicillin/ clavulanic acid high dose with cefdinir in the treatment of acute otitis media/ J.R. Casey, S.L. Block, J. Hedrick et al// *Drugs* 2012;72:1991–7. doi: 10.2165/11590320-000000000-00000.

101. Sanders L.A. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections/ L.A. Sanders, G.T. Rijkers, W. Kuis et al// *J Allergy Clin Immunol* 1993;91: 110–19.

102. Shurin P.A. Prevention of pneumococcal otitis media in chin-chillas with human bacterial polysaccharide immune globulin/ P.A. Shurin, G.S. Giebink, D.L. Wegman et al// *J Clin Microbiol* 1988;26:755–9.

103. Johnson S.E. Correlation of opsonophagocytosis and passive protection assays using human anticapsular antibodies in an infant mouse

model of bacteremia for *Streptococcus pneumoniae*/ S.E. Johnson, L. Rubin, S. Romero-Steiner et al// J Infect Dis 1999;180:133–40.

104. Wald E.R. Diagnosis and management of sinusitis in children// Semin Pediatr Infect Dis 1998;9:4–11.

105. Wald E.R. Acute maxillary sinusitis in children/ E.R. Wald, G.J. Milmo, A. Bowen et al// N Engl J Med 1981;304:749–54.

106. Active bacterial core surveillance (ABCS) report; emerging infections program network; *Streptococcus pneumoniae* [database online]. CDC website. www.cdc.gov/abcs/index.htm. Accessed August 29, 2013. - See more at: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/september2013/pneumococcal-disease-the-whole-story-in-10-points#sthash.pjRNd6ig.dpuf>.

107. Shouval D.S. Site-specific disease potential of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes in pediatric invasive disease, acute otitis media and acute conjunctivitis/ D.S Shouval, D.Greenberg, N. Givon-Lavi et al// Pediatr Infect Dis J 2006; 25:602–7. doi: 10.1097/01.inf.0000220231.79968.f6.

108. Yildirim I. Evolving picture of invasive pneumococcal disease in Massachusetts children: a comparison of disease in 2007-2009 with earlier periods/I. Yildirim, A. Stevenson, K. Hsu et al// Pediatr Infect Dis J 2012; 31:1016–21.

109. Dowell S.F. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease/ S.F. Dowell, C.G. Whitney, C. Wright et al// Emerg Infect Dis 2003;9:573–9.

110. Walter N.D. Active Bacterial Core Surveillance System Team. Holiday spikes in pneumococcal disease among older adults/ N.D. Walter, T.H. Taylor Jr, S.F. Dowell et al// N Engl J Med 2009;361:2584–5.doi: 10.1056 / NEJMc0904844.

111. Howie P.W. Protective effect of breastfeeding against infection/ P.W. Howie, J.S. Forsyth, S.A. Ogston et al// CV BMJ. 1990; 300 :11–15.

112. Bauchner H. Studies of breast-feeding and infections: how good is the evidence?/ H. Bauchner, J.M. Leventhal, E.D. Shapiro et al// JAMA 1986;256: 887–92.

113. Gessner B.D. Risk factors for invasive disease caused by *Streptococcus pneumoniae* among Alaska native children younger than two years of age/ B.D. Gessner, X.T. Ussery, A.J. Parkinson et al// Pediatr Infect Dis J 1995;14:123–8.

114. Takala A.K. Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland/ A.K. Takala, J. Jero, E. Kela et al// JAMA 1995; 273:859–64.

115. Pneumococcal disease risk factors & transmission. www.cdc.gov/pneumococcal/about/risk-transmission.html. Accessed August 7, 2013. - See more at: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/september2013/pneumococcal-disease-the-whole-story-in-10-points#sthash.pjRNd6ig.dpuf>

116. Schutze G.E. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia/G.E. Schutze, E.O. Mason Jr, W.J. Barson et al// *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:278–82.

117. Pearson H.A. Prevention of pneumococcal disease in sickle cell anemia// *J Pediatr* 1996;129:788–9.

118. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, editor. *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 571–82.

119. Gallin J.I. NIH conference. Recent advances in chronic granulomatous disease/ J.I. Gallin, E.S. Buescher, B.E. Seligmann et al// *Ann Intern Med* 1983;99:657–74.

120. Roy S. Oxford Pneumococcal Surveillance Group. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study/ S. Roy, K. Knox, S.Segal et al// *Lancet* 2002;359:1569–73. doi: 0.1016 / S0140-6736 (02) 08516-1.

121. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, editor. *Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, Ill.: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 571–82.

122. Foo R.L. Detection of pneumococcal capsular antigen in saliva of children with pneumonia/ R.L. Foo, S.M. Graham, U. Suthisarnsuntorn et al// *Ann Trop Paediatr* 2000;20:161–3.

123. Musher D.M. Streptococcus pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious disease*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2128–147.

124. Garcia E. Functional organization of the gene cluster involved in the synthesis of the pneumococcal capsule/ E. Garcia, D. Llull, R. Lopez// *Int Microbiol* 1999;2:169–76.

125. Johnson H.L. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project/ H.L. Johnson, M. Deloria-Knoll, O.S. Levine et al// *PLoS Med* 2010;7:e1000348. doi: 10.1371/journal.pmed.1000348.

126. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious disease. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2128–147.

127. Hausdorff W.P. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes/ W.P. Hausdorff, D.R. Feikin, K.P. Klugman et al// *Lancet Infect. Dis.* 2005; 5: 83–93. doi: 10.1016/S1473-3099(05)01280-6.

128. Jefferson T. *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old/ T.Jefferson, E. Ferroni, F. Curtale et al// *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6: 405–410.

129. Reinert R.R. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe/ R.R. Reinert, P. Paradiso, B. Fritz et al// *Expert Rev. Vaccines.* 2010;9: 229–236. doi: 10.1586/erv.10.6.

130. Харит С.М. Распространенность пневмококковых пневмоний и отитов у детей младшего возраста (предварительные данные)/ С.М. Харит, С.В. Сидоренко, А.А. Рулева и др// *Вопр. совр. педиатрии.* 2011; 6: 103–107.

131. Козлов Р.С. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных у детей в возрасте до 5 лет в отдельных регионах Российской Федерации/ Р.С. Козлов, А.Н. Чагарян, Л.В. Козлова и др// *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.* 2011;13: 177–187.

132. Королева И.С. Серотиповая характеристика пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом/ И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, К.О. Миронов и др// *Вопр. совр. педиатрии.* 2012; 11 (4): 122–127.

133. Маянский Н.А. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*/ Н.А. Маянский, Н.М. Алябьева, А.М. Иваненко и др// *Вопр. диагностики в педиатрии.* 2013; 5 (1): 5–13.

134. Marchese A. Detection of *Streptococcus pneumoniae* and identification of pneumococcal serotypes by realtime polymerase chain reaction using blood samples from Italian children $\leq$ 5 years of age with

community-acquired pneumonia/ A.Marchese, S. Esposito, E Coppo et al// Microb Drug Resist 2011;17:419–24. doi: 10.1089/mdr.2011.0031.

135. Balicer R.D. Control of *Streptococcus pneumoniae* serotype 5 epidemic of severe pneumonia among young army recruits by mass antibiotic treatment and vaccination/ R.D. Balicer, S. Zarka, H. Levine et al// Vaccine 2010;28:5591–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.06.031.

136. Gessner B.D. African meningitis belt pneumococcal disease epidemiology indicates a need for an effective serotype 1 containing vaccine, including for older children and adults/ B.D. Gessner, J.E. Mueller, S. Yaro et al// BMC Infect Dis 2010;10:22. doi: 10.1186/1471-2334-10-22.

137. Vanderkooi O.G. Community based outbreaks in vulnerable populations of invasive infections caused by *Streptococcus pneumoniae* serotypes 5 and 8 in Calgary, Canada/ O.G. Vanderkooi, D.L. Church, J. MacDonald et al// PLoS One 2011;6:e28547. doi: 10.1371/journal.pone.0028547.

138. van Hoek A.J. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes / A.J. van Hoek, N. Andrews, P.A. Waight et al// PLoS One 2012;7:e39150. doi: 10.1371/journal.pone.0039150.

139. Weinberger D.M. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis/ D.M. Weinberger, Z.B. Harboe, E.A.Sanders et al // Clin Infect Dis 2010;51:692–9. doi: 10.1086/655828.

140. Poehling K.A. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine/ K.A. Poehling, T.R.Talbot, M.R. Griffin et al//JAMA 2006;295:1668–74. doi: 10.1001/jama.295.14.1668.

141. Hausdorff W.P. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes/ W.P. Hausdorff, D.R. Feikin, K.P. Klugman et al// Lancet Infect. Dis. 2005; 5: 83–93. doi: 10.1016/S1473-3099(05)01280-6.

142. Jefferson T. Streptococcus pneumoniae in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old/ T. Jefferson, E. Ferroni, F. Curtale et al// Lancet Infect. Dis. 2006; 6: 405–410. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70061-0.

143. Richter S.S. Pneumococcal Serotypes before and after Introduction of Conjugate Vaccines, United States, 1999-2011/ S.S. Richter, K.P. Heilmann, C.L. Dohrn et al/ Emerg. Infect. Dis. 2013; 19: 1074–1083. doi: 10.3201/eid1907.121830.

144. Hackel M. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations/ M. Hackel, C. Lascols, S. Bouchillon et al// Vaccine. 2013; 31: 4881–4887. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.054.

145. Cohen R. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media/ R. Cohen, C. Levy, E. Bingen et al// Pediatr. Infect. Dis. J. 2012; 31: 297–301. doi: 10.1097/INF.0b013e318247ef84.

146. Gertz R.E. Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococci other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era/ R.E. Gertz, Z. Li, F.C. Pimenta et al// J. Infect. Dis. 2010; 201: 770–775.

147. Richter S.S. Pneumococcal Serotypes before and after Introduction of Conjugate Vaccines, United States, 1999–2011/ S.S. Richter, K.P. Heilmann, C.L. Dohrn et al// Emerg. Infect. Dis. 2013; 19: 1074–1083. doi: 10.3201/eid1907.121830.

148. Briles D.E. Strong association between capsular type and virulence for mice among human isolates of *Streptococcus pneumoniae*/ D.E. Briles, M.J. Crain, B.M. Gray et al// Infect Immun 1992;60:111–16.

149. Zhang Y. Recombinant PhpA protein, a unique histidine motif-containing protein from *Streptococcus pneumoniae*, protects mice against intranasal pneumococcal challenge/ Y. Zhang, A.W. Masi, V. Barniak et al// Infect Immun 2001;69:3827–36. doi: 10.1128/IAI.69.6.3827-3836.2001.

150. Austrian R. The enduring pneumococcus: unfinished business and opportunities for the future. In: Tomasz A, editor. *Streptococcus pneumoniae: molecular biology and mechanisms of disease*. Larchmont, NY: Mary Ann Liebert, Inc.; 2000. p. 3–7. doi: 10.1089/mdr.1997.3.111.

151. Paton J.C. Molecular analysis of putative pneumococcal virulence proteins/ J.C. Paton, A.M. Berry, R.A. Lock et al// Microb Drug Resist 1997;3: 1–10. doi: 10.1089/mdr.1997.3.1.

152. Tong H.H. Evaluation of the virulence of a *Streptococcus pneumoniae* neuraminidase-deficient mutant in nasopharyngeal colonization and development of otitis media in the chinchilla model/ H.H. Tong, L.E. Blue, M.A. James et al// Infect Immun 2000;68:921–4. doi: 10.1128/IAI.68.2.921-924.2000.

153. Baba H. Essential role of domain 4 of pneumolysin from *Streptococcus pneumoniae* in cytolytic activity as determined by truncated pro-

teins/ H. Baba, I. Kawamura, C. Kohda et al// Biochem Biophys Res Commun 2001; 281:37–44. doi: 10.1006/bbrc.2001.4297.

154. Ginsburg C.M. Acute mastoiditis in infants and children/ C.M. Ginsburg, R. Rudoy, J.D. Nelson // Clin Pediatr (Phila) 1980;19:549–53.

155. Zysk G. Pneumolysin is the main inducer of cytotoxicity to brain microvascular endothelial cells caused by *Streptococcus pneumoniae*/ G. Zysk, B.K. Schneider-Wald, J.H. Hwang et al// Infect Immun 2001;69: 845–52. doi: 10.1128/IAI.69.2.845-852.2001.

156. Braun J.S. Pneumolysin, a protein toxin of *Streptococcus pneumoniae*, induces nitric oxide production from macrophages/ J.S. Braun, R. Novak, G. Gao et al// Infect Immun 1999;67:3750–6.

157. Gosink K.K. Role of novel choline binding proteins in virulence of *Streptococcus pneumoniae*/ K.K. Gosink, E.R. Mann, C. Guglielmo et al // Infect Immun 2000;68:5690–5.

158. Hollingshead S.K. Diversity of PspA: mosaic genes and evidence for past recombination in *Streptococcus pneumoniae*/ S.K. Hollingshead, R. Becker, D.E. Briles // Infect Immun 2000;68:5889–900.

159. Tu A.H. Pneumococcal surface protein A inhibits complement activation by *Streptococcus pneumoniae*/ A.H. Tu, R.L. Fulgham, M.A. McCrory et al// Infect Immun 1999;67:4720–4.

160. Hammerschmidt S. Identification of pneumococcal surface protein A as a lactoferrin-binding protein of *Streptococcus pneumoniae*/ S. Hammerschmidt, G. Bethe, P.H. Remane et al// Infect Immun 1999;67:1683–7.

161. Zhang Y. Recombinant PhpA protein, a unique histidine motif-containing protein from *Streptococcus pneumoniae*, protects mice against intranasal pneumococcal challenge/ Y. Zhang, A.W. Masi, V. Barniak et al// Infect Immun 2001;69:3827–36.doi: 10.1128/IAI.69.6.3827-3836.2001.

162. Adamou J.E. Identification and characterization of a novel family of pneumococcal proteins that are protective against sepsis/ J.E. Adamou, J.H. Heinrichs, A.L. Erwin et al// Infect Immun 2001;69:949–58. doi: 10.1128/IAI.69.2.949-958.2001.

163. Vollmer W., Tomasz A. Identification of the teichoic acid phosphorylcholine esterase in *Streptococcus pneumoniae*// Mol Microbiol 2001;39:1610–22.

164. Paton J.C. Molecular analysis of putative pneumococcal virulence proteins/ J.C. Paton, A.M. Berry, R.A. Lock et al// Microb Drug Resist 1997;3: 1–10.

165. Vollmer W., Tomasz A. The *pgdA* gene encodes for a peptidoglycan *N*-acetylglucosamine deacetylase in *Streptococcus pneumoniae*// J Biol Chem 2000;275:20496–501.

166. Brown J.S. A *Streptococcus pneumoniae* pathogenicity island encoding an ABC transporter involved in iron uptake and virulence/ J.S. Brown, S.M. Gilliland, D.W. Holden et al// Mol Microbiol 2001;40: 572–85.

167. Zapun C., Contreras-Martel T.V. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance// FEMS Microbiol. Rev. 2008; 32: 361–385. doi: 10.1111/j.1574-6976.2007.00095.x.

168. Hakenbeck R. Molecular mechanisms of beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*/ R. Hakenbeck, R. Bruckner, D. Denapate et al. //Future Microbiol 2012;7:395–410. doi: 10.2217/fmb.12.2.

169. Hakenbeck R. Mosaic genes and mosaic chromosomes: intra- and interspecies genomic variation of *Streptococcus pneumoniae*/ R. Hakenbeck, N. Balmelle, B. Weber et al//Infect Immun 2001;69:2477–86. doi: 10.1128/IAI.69.4.2477-2486.2001.

170. Cornick J.E., Bentley S.D. Streptococcus pneumoniae: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides// Microb. Infect. 2012; 14: 573–583. doi: 10.1016/j.micinf.2012.01.012.

171. Ф.Жель. Від антибіотикограми до рецепта / Жель Ф., Шома-ра М., Уебер М., Жерар А. Пер. з франц. – Київ: Логос, 2007. – 136 с.

172. Hackel M. Serotype prevalence and antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae clinical isolates among global populations/ M. Hackel, C. Lascos, S. Bouchillon et al //Vaccine. 2013; 31: 4881–4887. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.054.

173. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of Streptococcus pneumoniae. Clin. Microbiol. Infect. 2009; 15 (Suppl. 3): 7–11. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x.

174. Song J.H. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study)/ J.H. Song, S.I. Jung, K.S. Ko et al// Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jun. 48(6):2101-7. doi: 10.1128/AAC.48.6.2101-2107.2004.

175. Cunha BA. Effective antibiotic-resistance control strategies. *Lancet*. 2001 Apr 28. 357(9265):1307-8. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04527-X.

176. Козлов, Р. С. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, О. И. Кречикова и др.// Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 329–341.

177. Я. О. Дзюблик. Обґрунтований вибір антибіотикотерапії у хворих на негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів бактеріальної етіології // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – №3. – С. 60-64.

178. Cornick J.E., Bentley S.D. *Streptococcus pneumoniae*: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides// *Microb. Infect.* 2012; 14: 573–583. doi: 10.1016/j.micinf.2012.01.012.

179. Retsema J., Fu W. Macrolides: structures and microbial targets// *Int. J. of Antimicrob. Agents.* 2001; 3–10. doi: 10.1016/S0924-8579(01)00401-0.

180. Hackel M. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations/ M. Hackel, C. Lascols, S. Bouchillon et al//*Vaccine*. 2013; 31: 4881–4887. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.054

181. Reinert R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*// *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15 (Suppl. 3): 7–11. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02724.x.

182. Mayanskiy N. Serotypes and antibiotic resistance on non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia/ N. Mayanskiy, N. Alyabieva, O. Ponomarenko et al//*Int. J. Infect. Dis.* 2014; 20: 58–62. doi: 10.1016/j.ijid.2013.11.005.

183. Linares J. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period/ J. Linares, C. Ardanuy, R. Pallares et al// *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16: 402–410. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03182.x.

184. Felmingham D. Regional trends in betalactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001-2004/ D. Felmingham, R. Canto'n, S.G. Jenkins//*J. Infect.* 2007; 55: 111–118. doi: 10.1016/j.jinf.2007.04.006.

185. Reinert R.R. Mechanisms of macrolide resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates from Russia/ R.R. Reinert, O.Y. Filimonova, A. Al-Lahham et al// Antimicrob. Agents. Chemother. 2008; 52: 2260–2262. doi: 10.1128/JCM.43.3.1294-1300.2005.

186. Courvalin P, Carlier C. Transposable multiple antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*// Mol Gen Genet 1986;205:291–7.

187. Widdowson CA, Klugman KP. Molecular mechanisms of resistance to commonly used non-betalactam drugs in *Streptococcus pneumoniae* //Semin Respir Infect 1999;14:255–68.

ГЛАВА 8

РАЗВИТИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Одним из первых актов защитной реакции макроорганизма является распознавание пневмококковых патоген-ассоциированных молекулярных структур (pathogen associated molecular patterns – PAMP) образ-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors – PRR). Различают несколько семейств PRR, участвующих в распознавании PAMP грамположительных бактерий: Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor – TLR), NOD-подобные рецепторы (NLR – Nod-like receptors), ДНК-сенсоры. TLR участвуют в распознавании широкого спектра PAMP бактерий, NLR являются внутриклеточными рецепторами рекогниции бактериальных PAMP; ДНК-сенсоры – внутриклеточными рецепторами распознавания ДНК [1, 2, 3, 4, 5].

Взаимодействие PAMP микроорганизмов с PRR макроорганизма возбуждает внутриклеточные молекулярные сигнальные пути, которые приводят к активации определенных факторов транскрипции. После транслокации в ядро клетки факторы транскрипции усиливают экспрессию генов, которые ответственны за синтез плеiotропных провоспалительных цитокинов, в частности, TNF, IL-1. Цитокины IL-1 семейства представляют одну из ключевых групп солутабных медиаторов, которые предопределяют развитие процесса воспаления. Основная продукция IL-1 β , преимущественно, осуществляется моноцитами периферической крови и тканевыми макрофагами, хотя продуцировать этот цитокин способны очень многие типы клеток человеческого организма. Высвобожденный из продуцирующей клетки IL-1 β преимущественно находится в мембранно-связанном состоянии. Это обеспечивает способность активированных макрофагов индуцировать пролиферацию Т-клеток посредством клеточных контактов при невозможности опреде-

лить присутствие IL-1 β в циркуляторном русле. Под влиянием действия IL-1 β усиливается продукция IL-2 и его рецепторов, что обуславливает Т-клеточную пролиферацию. Также IL-1 β и индуцируемый им колониестимулирующий фактор GM-CSF способствуют увеличению представительства нейтрофилов в периферическом русле крови. Минимальное увеличение уровня концентрации IL-1 β вызывает: усиление синтеза IL-6, который индуцирует матурацию В-клеток, других провоспалительных цитокинов; повышение продукции острофазовых белков, таких как С-реактивный белок, сывороточный амилоид А; выработку лейкоцитами и эндотелиоцитами молекул адгезии, хемокинов; активацию системы коагуляции крови, приводит к снижению уровня концентрации сывороточного железа, цинка [6, 7, 8, 9].

Цитокины IL-1 семейства (IL-1 β , IL-18) продуцируются в биологически неактивной форме. Интенсивность синтеза мРНК проформ данных цитокинов обусловлена уровнем активности TLR-зависимого сигнала. Провоспалительную активность они приобретают только после взаимодействия с каспазой 1, протеолитическая активность которой реализуется на платформе мультимолекулярных формирований протеинов семейства NLR – инфламмасом. Функционирование инфламмасы ассоциировано с индуктивным действием молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением или смертью клетки (damage-associated molecular patterns – DAMP) [10, 11].

Таким образом, для инициации процесса воспаления необходимо как минимум два сигнала, один из которых активирует PRR (в частности, TLR), а другой, свидетельствуя о повреждении клеток, обуславливает формирование инфламмасы [9].

Адекватный PRR-ассоциированный ответ организма обуславливает эффективную эрадикацию патогенного инфекционного агента, репарацию поврежденных тканей, предотвращение развития болезни и, в случае заболевания, выздоровление пациента. Однако дефицитное или избыточное возбуждение ре-

цепторов при взаимодействии с лигандами может стать основной причиной хронизации воспаления или обусловить развитие острого системного воспалительного ответа с неконтролируемым течением заболевания [12].

8.1. Рекогниция патоген-ассоциированных структур *Streptococcus pneumoniae*

Краткая характеристика сенсоров PAMP *Streptococcus pneumoniae* представлена в таблице 4

Таблица 4

Характеристика суперсемейств PRR, участвующих в распознавании PAMP грамположительных бактерий [12]

PRR	Локализация	Активаторы	Адаптерные молекулы	Факторы транскрипции	Эффекторные цитокины
TLR	Мембраны клетки, мембраны эндосом	PAMP	MyD88	NF-κB AP-1	Провоспалительные цитокины
NLR	Цитоплазма	PAMP (пептидогликаны)	MyD88	NF-κB	IL-1β, IL-18
ДНК сенсоры	Цитоплазма	дцДНК	STING	IRF NF-κB	Провоспалительные цитокины

Toll-подобные рецепторы

Рецепторы TLR относятся к большому суперсемейству трансмембранных сигнальных PRR I типа – рецепторов IL-1R/TLR, эволюционно неизменных от червя *Caenorhabditis elegans* до млекопитающих. Идентифицировано 10 типов TLR у человека и 13 типов у мышей. Филогенетические исследования показали, что семейство TLR людей организовано 5 субсемействами – TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6 и TLR10), TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 (TLR7, TLR8 и TLR9). Субсемейство TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6

и TLR10) участвует в распознавании липопептидов; TLR3 – в рекогниции двуцепочечных РНК; TLR4 – во взаимодействии с LPS; TLR5 – в распознавании флагеллина, TLR7 (TLR7, TLR8 и TLR9) – в рекогниции внутриклеточно расположенных нуклеиновых кислот [13].

Исследования взаимосвязи TLR-ассоциированных сигнальных путей и пневмококковых инфекций продемонстрировали неоспоримую роль TLR в патогенезе заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*. Так, у детей с генетически обусловленным дефицитом компонентов TLR-ассоциированных сигнальных путей развитие пневмококковой пневмонии сопровождается высоким риском осложненного течения [14-16]. Пневмококковая пневмония, практически, у половины детей с дефицитом IL-1R-ассоциированного с киназой 4 (interleukin 1 receptor associated kinase 4 – IRAK-4) и с дефицитом адаптерного протеина MyD88 (myeloid differentiation primary response 88) сопровождается развитием тяжелого и осложненного течения [17].

Рецепторы TLR являются ключевым компонентом механизмов врожденного иммунитета, реагирующих на инфицирование *Streptococcus pneumoniae*. Распознавание PAMP *Streptococcus pneumoniae* зависит от функционирования нескольких TLR: TLR2, TLR4 и TLR9 [9]. На поверхности клеточной мембраны эпителиоцитов и иммуноцитов рецепторы TLR2 распознают липопроотеины и пептидогликаны (PGN) клеточной стенки пневмококка [18], TLR4 – пневмолизин и эндопептидазу О пневмококка [19, 20], а эндосомально расположенный TLR9 участвует в рекогниции пневмококковой ДНК, попавшей внутрь клетки макроорганизма [3].

TLR2

Бактериальные липопротеины и PGN грамположительных патогенных микроорганизмов, в том числе и *Streptococcus pneumoniae*, являются ключевыми лигандами TLR2 [21], боль-

шинство из которых определяют уровень бактериальной вирулентности [22].

Активация пневмококковыми PAMP TLR2 индуцирует выраженный NF-κB-опосредованный провоспалительный ответ, который сопряжен с тяжестью течения заболевания [7]. Также TLR2-ассоциированное возбуждение обуславливает индукцию механизмов адаптивного иммунитета [23]. Компоненты клеточной стенки – липопотеины и PGN – могут стимулировать воспалительные реакции и TLR2-независимым путем [21]. На экспериментальных моделях было установлено, что TLR2 принимают участие на разных этапах развития пневмококковой инфекции [7]. Так, продемонстрирована саиногенетическая роль TLR2 как на ранних, так и на поздних стадиях колонизации *Streptococcus pneumoniae*. На ранней стадии активация TLR2 способствует колонизации *Streptococcus pneumoniae* за счет индукции нарушений плотных контактов между эпителиоцитами слизистой оболочки, вызванных снижением продукции клаудинов 7 и 10 [24]. Во время поздней стадии колонизации активация TLR2 способствовала ускорению эрадикации *Streptococcus pneumoniae*. У гомозиготных мышей с нокаутным геном *Tlr2* (*Tlr2*^{-/-}) наблюдалось резкое снижение клиренса *Streptococcus pneumoniae*. Согласно мнению Annemarie M. C. van Rossum и соавт. [25] для эффективного клиренса *Streptococcus pneumoniae* необходима активация именно TLR2, а не TLR4. У мышей *Tlr2*^{-/-} пневмококковая пневмония протекает с менее выраженным повышением содержания IL-1, IL-6 и умеренной нейтрофильной реакцией [26]. Интраназальное введение пневмококковой липотейхоевой кислоты индуцирует TLR2-ассоциированную, продукцию TNF-α, IL-1β, IL-6 и хемокина CXCL2 (GROβ, MIP-2α), рекрутирующего нейтрофилы. Однако необходимо отметить, что уровень летальности при пневмококковой пневмонии у мышей *Tlr2*^{-/-} не отличался от уровня летальности у мышей дикого типа [7, 27].

Липопротеины *Streptococcus pneumoniae* являются основными факторами, способствующими развитию макрофагальной TLR- и NF-κB-опосредованной воспалительной реакции. Пневмококк (штамм WT TIGR4) индуцирует выраженные изменения экспрессии генов макрофагов, повышая уровень активности более 900 генов. В транскрипционном ответе макрофагов на инфицирование *Streptococcus pneumoniae* преобладает транскрипция генов, зависимых от TLR2-возбуждения, и основными TLR2-зависимыми генами являются гены, кодирующие провоспалительные протеины. Уровень содержания IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α во время пневмококковой инфекции преимущественно связан с активацией TLR2 липопротеинами клеточной мембраны инфекта. Активация TLR2 пневмококком увеличивает активность TLR4-, пневмолизин- и NOD2-зависимых воспалительных сигнальных путей [28, 29]. Активация гетеродимера TLR2/TLR1 сопровождается увеличением секреции IL-17. TLR2 играет непосредственную роль в клеточной дифференциации наивных Т-клеток в Th₁₇-клетки даже без участия Т-клеточного рецептора (TCR) [30].

Возбуждение TLR2 сопровождается продукцией антимикробных пептидов (АМП) [31].

TLR4

Основной сенсор липополисахаридов грамотрицательных бактерий TLR4 может участвовать в рекогниции пневмолизина (Pneumolysin – PLY) и эндопептидазы О (endopeptidase О – РерО) пневмококка [32, 33]. Исследования значения PLY-TLR4-ассоциированного возбуждения при пневмококковой инфекции демонстрируют неоднозначные результаты. Так, Richard Malley и соавт. [34] установлено, что у гомозиготных мышей *Tlr4*^{-/-} пневмококковая инфекция сопровождается более высоким уровнем колонизации и риска развития инвазивного заболевания, чем у мышей дикого типа. В то же время Annemarie M. C. van Rossum

и соавт. [25] продемонстрировали однотипность течения пневмококковой инфекции у мышей *Tlr4^{-/-}* и мышей дикого типа. Считают, что TLR4 играет лишь второстепенную роль в развитии пневмококковой пневмонии [35].

Пневмолизин грамположительных бактерий относится к семейству холестерин-зависимых цитолизinov [36] и является одним из ключевых факторов вирулентности практически всех серотипов *Streptococcus pneumoniae* [37]. Различные клинические штаммы пневмококка продуцируют отличные молекулы PLY, что определяет клинический полиморфизм пневмококковых инфекций. Пневмолизин изменяет экспрессию генов клеток макроорганизма, в том числе, влияя на эпигенетические механизмы, индуцирует апоптоз клеток и принимает участие в формировании пор в структуре цитоплазматических мембран клеток макроорганизма [38, 39]. Взаимодействуя с TLR4, PLY индуцирует развитие воспалительного процесса [40]. Экспериментально было установлено, что ингаляционное трахеобронхиальное введение PLY вызывает развитие пневмонии у мышей WT: PLY-индуцированное воспаление легких сопровождается повреждением легочной ткани, нарушением альвеолярно-эндотелиального барьера и развитием отека легких, и характеризуется высоким риском летального исхода [41, 42].

Исследования *in vitro* показали, что даже низкие дозы PLY индуцируют активность провоспалительных реакций эпителиальных клеток, нейтрофилов, макрофагов, моноцитов, дендритных клеток [43]. Альвеолярные макрофаги на взаимодействие с PLY реагируют дозозависимой продукцией цитокинов и/или хемокинов. Интраназальное введение высоких доз PLY приводит к TLR4-зависимой продукции интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и хемокина CXCL1 (GRO α , MGSA) [27]. CXCL1 способствует рекрутированию нейтрофилов в ткани, обуславливая активность бактериального клиренса [44]. Пневмолизин, взаимодействуя с TLR4, также приводит к активации JNK/p38 внутриклеточного сигнального ка-

скада, играющего определенную роль в развитии пневмококковой инфекции [45]. Показано, что активация с-Jun N-терминальной киназы (с-Jun N-terminal kinase – JNK/mitogen-activated protein kinase 8 – MAPK8) при пневмококковой инфекции стимулирует продукцию IL-8 эпителиальными клетками респираторного тракта [46], а индукция p38 усиливает проявления COX-2-ассоциированного воспаления [47]. Также активация JNK/p38 внутриклеточного сигнального пути индуцирует активирующий транскрипционный фактор 3 (activating transcription factor 3 – ATF3), который в ядре клетки взаимодействует с компонентом с-Jun фактора транскрипции AP-1, вызывающего экспрессию генов IL-6, IL-8, TNF- α [48]. Учитывая, что оба рецептора – TLR2 и TLR4 – ассоциированы с сигнальным каскадом MyD88- IRAK- TRAF6, активация которого приводит к фосфорилированию NF- κ B и MAPK-киназ, в возбуждении JNK/p38 сигнального пути во время пневмококковой инфекции может принимать участие и TLR2 [49].

Пневмококковая РерО представляет собой металло-эндопептидазу (72кб) M13 пептидазного семейства, которая способствует уклонению *Streptococcus pneumoniae* от механизмов врожденного иммунитета и принимает участие в инвазии патогена в клетку макроорганизма при помощи связывания с плазминогеном, фибронектином, компонентом комплемента C1q [14, 15]. TLR4-ассоциированное РерО-возбуждение сопровождается продукцией цитокинов TNF- α , IL-6 и хемокинов CXCL1 и CXCL10 (Interferon gamma-induced protein 10 – IP-10). Хемокин CXCL10, связываясь с рецепторами CXCR3 Th₁-лимфоцитов, моноцитов, NK-клеток, рекрутирует их в очаг поражения, а также способствует инициации адаптивного иммунного ответа [44].

В развитии пневмококковой инфекции особую роль играет способность TLR4 взаимодействовать с DAMP, являющимися вторым сигналом, который совместно с PAMP-опосредованной реакцией инициализирует процесс воспаления и активирует механизмы репарации тканей [50].

TLR9

Рецептор TLR9, расположенный в эндосоме, распознает определенную последовательность ДНК микроорганизмов, известную как мотив CpG [5]. Экспериментальная пневмококковая пневмония у мышей *Tlr9*^{-/-} отличается более высоким уровнем летальности, чем у мышей дикого типа и мышей с нокаутом генов *Tlr1*, *Tlr2*, *Tlr4* или *Tlr6*. У нокаутных мышей *Tlr9*^{-/-} пневмококковая инфекция протекает с более высоким уровнем бактериальной нагрузки в легочной ткани, но с таким же уровнем содержания провоспалительных цитокинов, который наблюдается у мышей дикого типа. Установлено, что TLR9 играет важную роль в защите организма на ранней стадии пневмококковой инфекции респираторного тракта. Активация макрофагальных TLR9-MyD88-ассоциированных сигнальных путей, участвующих в неспецифической защите, происходит до инфильтрации провоспалительными клетками легочной ткани. Одной из важнейших функций TLR9-зависимых сигнальных путей является индукция фагоцитарной активности резидентных макрофагов [16]. Установлено, что CpG ДНК *Streptococcus pneumoniae*, взаимодействуя с TLR9, приводит к возбуждению NF-κB-ассоциированного сигнального пути, в результате чего происходит индукция синтеза TNF-α и IL-1β в клетках легочной ткани *in vivo* [51]. Также CpG ДНК *Streptococcus pneumoniae* TLR9-зависимым образом активирует MyD88-Src каскад, что обуславливает продукцию Kruppel-подобного фактора 4 (Kruppel-like factor 4 – KLF4) в клетках эпителия респираторного тракта человека. Фактор транскрипции KLF4 связывается с промотором гена IL10. Нокаут гена KLF4 блокирует экспрессию IL-10 в пневмококк-инфицированных клетках [52]. Фактор KLF4 регулирует экспрессию IL-10 и в макрофагах [53].

Развитие TLR-ассоциированного цитокинового и антимикробного ответа при пневмококковой пневмонии схематично представлено на рисунке 5.

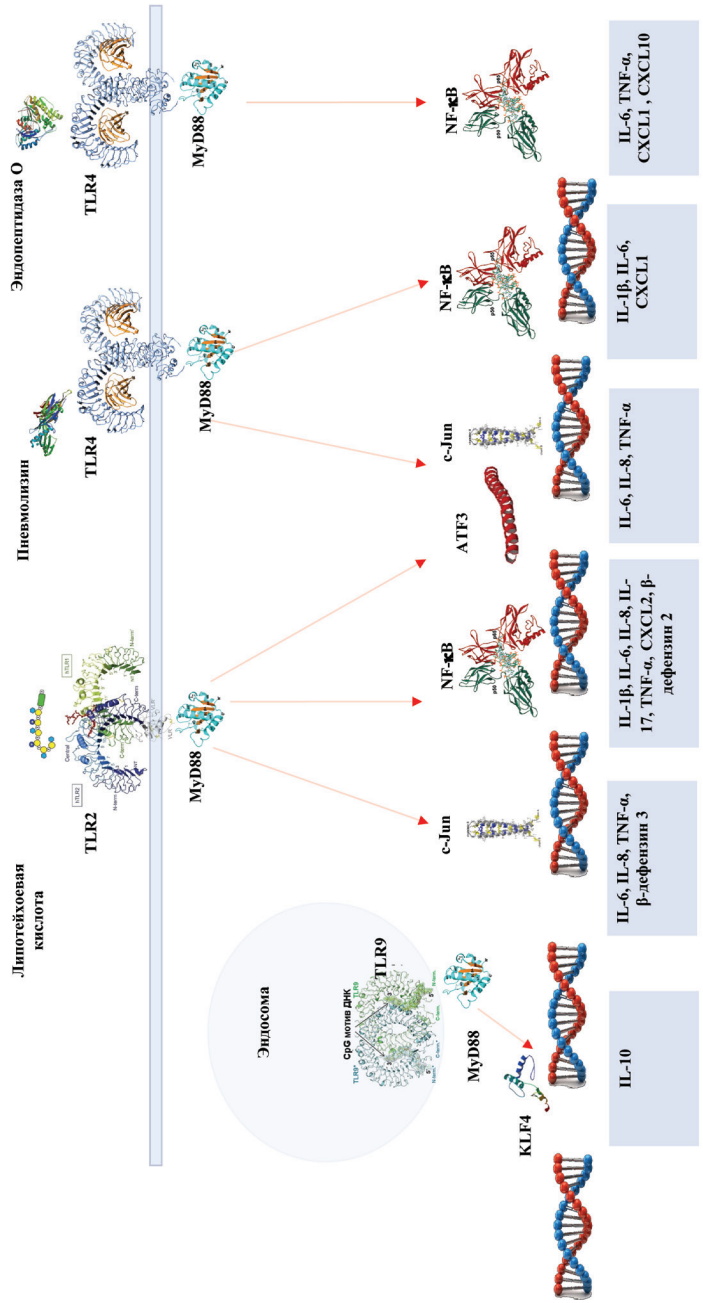


Рис.5. Развитие TLR-ассоциированного цитокинового и антимикробного ответа при пневмококковой пневмонии

NOD-подобные рецепторы и инфламماسомы

Семейство NOD (CATERPILLER)-подобных рецепторов человека объединяет 22 интрацеллюлярных иммунных протеина, идентифицированных в результате поиска APAF-подобных молекул, общей чертой которых является наличие доменов NOD/NBD (nucleotide binding oligomerisation domain) и LRR (leucine-rich repeats) повторов, благодаря чему их также называют NOD/NBD-LRR протеины. Протеины NLR семейства человека участвуют в распознавании внутриклеточно расположенных PAMP инфекционных агентов, в индукции процесса воспаления, развитии иммунного ответа и множестве других физиологических реакций. Однако до настоящего времени физиологическая роль многих протеинов NLR семейства остается неизвестной [12, 54, 55].

Протеины NLR семейства человека образуют несколько филогенетических субсемейств (A-E): субсемейство NLRP (14 протеинов), субсемейство NLRC (5 протеинов) и субсемейства NLRB, NLRX, NLRA (СИТА). Основным дифференцирующим фактором, разделяющим протеины на субсемейства, является структура N-терминального домена. Так, протеины субсемейства NLRA содержат кислый трансактивирующий домен; NLRB - BIR домен; NLRC – CARD; NLRP – пириновый домен [56].

Одни представители семейства NLR, в том числе NLR1 и NLR2, участвуют в распознавании PGN инфекционных агентов в цитоплазме клетки. Рецепторы NLR1 и NLR2 участвуют во взаимодействиях с рецептор-взаимодействующим протеином 2 (receptor-interacting protein 2 - RIP2), вызывая активацию генов провоспалительных цитокинов через индукцию фактора транскрипции NF-κB. Представляет интерес, что NLR2 распознает PGN всех групп бактерий, а NLR1 обнаруживает фрагменты PGN, в основном, грамотрицательных бактерий [57]. Причем активация NLRC1/NOD1 приводит к продукции, преимущественно, TNF-α и IL-6, а возбуждение NLRC2/NOD2 обуславливает, преимущественно, синтез TNF-α и IL-1β [58].

Вторую группу NLR протеинов, участвующих в распознавании PAMP, представляют NLRB1/NAIP, NLRC4, NLRP1 и NLRP3, которые возбуждают сигнальный путь, связанный с апоптоз-ассоциированным протеином, содержащим каспаза-рекрутирующий домен (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (CARD) - ASC). Показано, что в ответ на провоспалительные стимулы адаптерный протеин ASC самостоятельно или с протеинами семейства NLR (NLRC4, NLRP1 и NLRP3) организует мультимолекулярные комплексы, получившие название инфламмосомы, которые активируют каспазу-1, расщепляющую неактивные проформы IL-1 и IL-18 [59]. Выделяют четыре основных типа инфламмосом – NLRP1-, NLRP3-, NLRC4/IPAF- и AIM2-инфламмосомы, у которых достаточно точно определены молекулярная архитектура и физиологические функции (рис. 6) [60, 61].

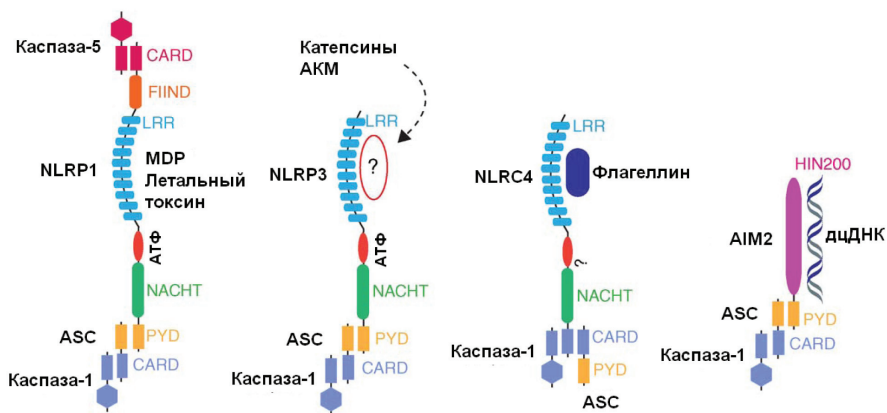


Рис. 6. Архитектура инфламмосом [62]

Примечание: В NLRP1-инфламмосоме N-терминальный PYD домен протеина NLRP1, взаимодействует с адаптерной молекулой ASC, а домен CARD - с каспазой-5. Адаптерная молекула ASC с другой стороны связана с каспазой-1. Лигандами NLRP1 инфламмосомы являются мурамилдипептид (MDP) и летальный фактор *Bacillus anthracis*. В NLRP3-инфламмосоме N-терминальная область PYD NLRP3 взаи-

модействует с адаптерной молекулой ASC, которая с другой стороны связана с каспазой-1. В NLRC4/IPAF-инфламмасоме N-терминальный CARD домен протеина NLRC4 непосредственно связан с каспазой-1. В формировании NLRC4/IPAF-инфламмасы также может участвовать NAIP5, который распознает флагеллин. Во время организации AIM2-инфламмасы протеин AIM2 непосредственно связывает HIN200 доменом дцДНК и PYD доменом - адаптерную молекулу ASC.

Для активации инфламмасом необходимы два сигнала. Полагают, что в физиологических условиях в клетках существует достаточно выраженная экспрессия ASC и каспазы-1 при низком уровне экспрессии NLRP3 и про- IL-1 β , про- IL-18. Возбуждение TLR или рецепторов провоспалительных цитокинов (сигнал 1), которые приводят к активации фактора транскрипции NF- κ B, усиливает продукцию NLRP3 и проформ интерлейкинов (фаза лицензирования инфламмасы). И только после воздействия триггерного стимула (сигнал 2) – DAMP, АТФ, пороформирующих токсинов, кристаллов и др. – формируется NLRP3-инфламмазома, обуславливая активацию и продукцию pro-IL-1F2(IL-1 β) и про- IL-1F4(IL-18). Второй провоспалительный сигнал индуцирует олигомеризацию компонентов инфламмасы, рекрутинг каспазы-1 и активацию каспаза-1-зависимого протеолиза про-IL-1 β и про-IL-18 с формированием их активных биологических форм (рис. 7) [63, 64].

По всей вероятности, индукция механизмов, активирующих NLRP3-инфламмасы, в различных типах клеток имеет свои особенности. Так, например, показано, что активация NLRP3-инфламмасы в моноцитах, макрофагах или дендритных клетках (DC) отличается, по крайней мере, двумя фундаментальными признаками – характером активности каспазы-1 и наличием высвобождения эндогенной АТФ. По мнению Gang Chen и Joao H. F. Pedra [65], моноцитам присущи конститутивная активность каспазы-1 и наличие возможности высвобождения эндогенной АТФ, а у макрофагов и DC активация каспазы-1 всегда носит

индуцибельный характер, и они не способны к высвобождению эндогенной АТФ во внеклеточное пространство. Поэтому моноцитам для активации каспазы-1 достаточно одного сигнала, возбуждающего образ-распознающий рецептор, а для макрофагов и дендритных клеток необходимы два сигнала, один из которых приводит к усилению синтеза проформ интерлейкинов семейства 1, а второй – к активации каспазы-1, преобразующей интерлейкины семейства 1 в активные секретируемые формы.

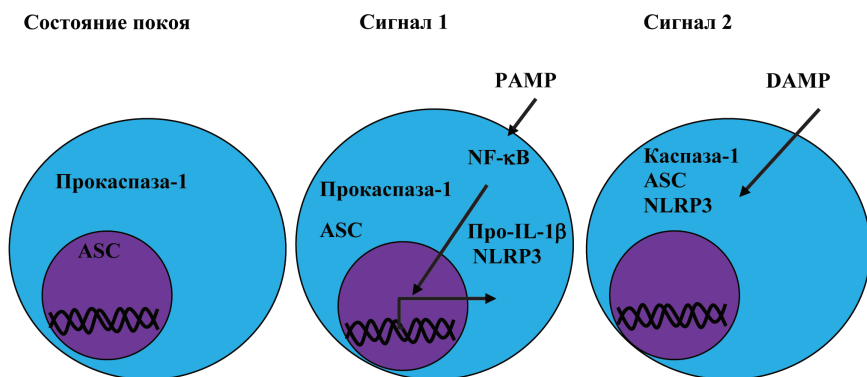


Рис. 7. Активация NLRP3-инфламماسомы [64]

RIP2-ассоциированная индукция воспаления

Установлено, что NRL2 в цитоплазме клетки распознает фрагменты PGN *Streptococcus pneumoniae*, что приводит, за счет активации фактора транскрипции NF-κB, к усилению продукции IL-1β, хемокина CCL2 (MCP-1), рекрутирующего макрофаги. Увеличение представительства макрофагов способствует подавлению пневмококковой колонизации [66]. NRL2-ассоциированный сигнальный путь является ключевым фактором активации продукции матриксной металлопептидазы 9 (matrix metalloproteinase 9 - MMP-9), высокий уровень содержания которой характерен для инфекций вызванных грамположительными, но не грамотрицательными возбудителями. Marloes

Visser и соавт. [67] считают, что *Streptococcus pneumoniae* может использовать индукцию MMP-9 для повышения вирулентности и инвазивности. В то же время Tijmen J. Hommes и соавт. [68] не выявили существенного значения NLR2-зависимых путей в развитии воспаления при пневмококковой инфекции.

ASC-ассоциированная индукция воспаления

Основным пневмококковым триггером инфламмасом макрофагов является PLY [19, 69]. Согласно современным представлениям, в развитии пневмококк-ассоциированного воспаления принимают участие два типа инфламмасом – NLRP3 и AIM2, каспаза-1 которых преобразует про-IL-1 β и про-IL-18 в их биологически активные формы (рис. 8) [70, 71]. Пневмококковые серотипы дифференцированно активируют инфламмосом-зависимую продукцию IL-1 β в клетках ткани легкого человека. Пневмококковые серотипы 2, 3, 6B, 9N, продуцирующие гемолитические формы PLY, активируют NLRP3 инфламмосому, а серотипы 1 и 8, продуцирующие гемолитические формы токсинов, характеризуются слабой способностью индуцировать инфламмосом-зависимую продукцию IL-1 β [72]. Активация AIM2 инфламмосомы обусловлена взаимодействием с ДНК *Streptococcus pneumoniae* [50]. Продemonстрировано, что у гомозиготных нокаутных мышей NLRP3^{-/-} отмечаются как более высокая восприимчивость к *Streptococcus pneumoniae*, так и более высокий уровень колонизации пневмококком. Однако, клетки NLRP3^{-/-} и мыши NLRP3^{-/-} сохраняют способность продуцировать значительные количества активного IL-1 β на фоне инфицирования *Streptococcus pneumoniae* [19, 50]. В то же время мыши ASC^{-/-}, то есть лишенные адаптерной молекулы, которая является компонентом и NLRP3 и AIM2 инфламматом, отличаются более высокой восприимчивостью к *Streptococcus pneumoniae* и более низким уровнем IL-1 β , по сравнению с мышами дикого типа и NLRP3^{-/-} мышами [71, 73].

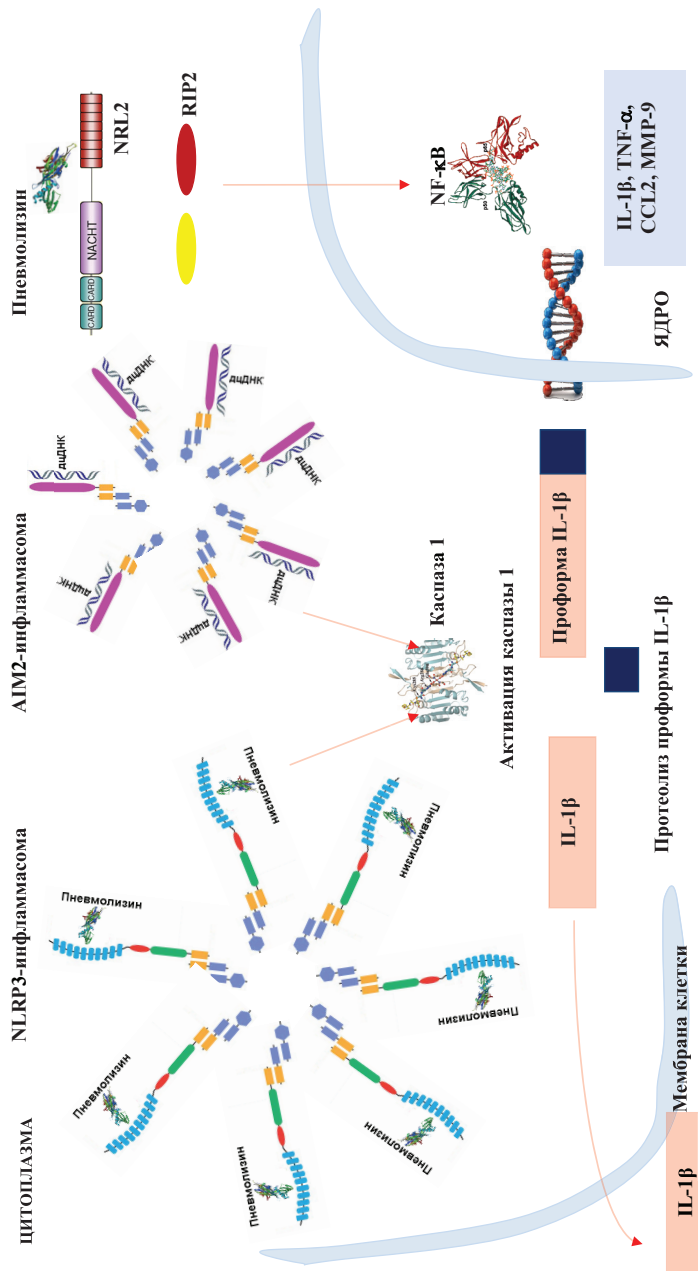


Рис. 8. Развитие NLR- и инфламмасома-ассоциированного цитокинового ответа при пневмококковой пневмонии

ДНК-сенсоры

Рекогниция внеядерно расположенных нуклеиновых кислот – один из древнейших механизмов защиты от внутриклеточных инфекционных агентов. Обнаружение ДНК внутри клетки млекопитающих вызывает быструю активацию врожденной иммунной системы и приводит к продукции интерферонов, провоспалительных цитокинов и хемокинов [74]. До недавнего времени единственным известным сенсором внеядерно расположенных молекул ДНК являлся TLR9. Однако было установлено, что ответная продукция интерферона на внутриклеточное введение ДНК стимулируется в TLR- и Myd88-дефицитных клетках, что позволило сделать предположение о существовании специфических цитоплазматических рецепторов, распознающих ДНК [75].

Группа цитоплазматических сенсоров ДНК представлена: ДНК-зависимым активатором IFN регуляторных факторов (DNA dependent activator of IFN regulatory factors – DAI), ДНК зависимой РНК-полимеразой III (РНКП III), IFN- γ -индуцибельным фактором 16 (IFN gamma inducible factor 16 – IFI16), DExD/H-бокс хеликазой 41 (DExD/H-box helicase 41 - DDX41), MRE11 (meiotic recombination 11 homologue A), ДНК-протеинкиназой (DNA protein kinase – DNA-PK) и циклической ГМФ-АМФ-синтазой (cyclic GMP-AMP synthase – c-GAS), а также AIM2. Большинство ДНК-сенсоров стимулируют IRF3/7-зависимую продукцию IFN I типа через адаптерную молекулу STING (stimulator of interferon genes) [74].

Основным индуктором продукции IFN I типа при пневмококковой инфекции является цитоплазматически расположенная ДНК бактерий *Streptococcus pneumoniae*. Инактивация ДНК патогена нивелирует IFN- β -продуцирующую активность клеток макроорганизма. При пневмококковой инфекции PLY, образуя поры в клеточной мембране, способствует проникновению ДНК *Streptococcus pneumoniae* в цитоплазму клеток.

Установлено, что уровень продукции IFN I типа пневмококк-инфицированных клеток зависит и от активности поглощения бактерий. Цитоплазматически расположенная ДНК *Streptococcus pneumoniae* распознается ДНК-сенсором, который, возбуждая внутриклеточные сигнальные пути, индуцирует продукцию IFN I типа. Идентификация приоритетных ДНК-сенсоров, распознающих ДНК *Streptococcus pneumoniae*, не получила окончательного завершения [76, 77]. Одним из установленных ДНК-пневмококк-чувствительных сенсоров эпителиальных клеток слизистой оболочки респираторного тракта является ДНК-зависимый активатор IFN регуляторных факторов DAI. Dane Parker и соавт. [78] продемонстрировали, что при пневмококковой инфекции индукция синтеза IFN I типа в эпителиоцитах респираторного тракта обусловлена возбуждением внутриклеточного DAI/STING/TBK1/IRF3 сигнального каскада.

8.2. Роль цитокинов в течении пневмококковой инфекции

Цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , интерфероны I и II типов играют важную роль в развитии воспалительного ответа во время пневмококковой инфекции и защите организма от *Streptococcus pneumoniae*.

Провоспалительные цитокины

Цитокины семейства IL-1

Возбуждение образ-распознающих рецепторов PAMP инфекционных агентов, а также влияние TNF- α , IFN- α , IFN- β и IL-1 β индуцирует продукцию интерлейкинов 1 семейства. Большинство представителей семейства IL-1 продуцируются в неактивной форме и кумулируются в цитоплазматическом пространстве клетки продуцента. Биологическую активность они приобретают после обработки каспазой-1 [79]. Однако суще-

ствуют и инфламماسома-независимые пути активации проформ интерлейкинов 1 семейства. Показано, что в активации данных цитокинов могут принимать участие такие внутриклеточные протеазы, как протеаза 3, сериновая протеаза, эластаза, катепсин G [80, 81]. Исключением являются IL-1 α , который расщепляется исключительно кальпаином, и IL-33, который расщепляется каспазой-1 и кальпаином [82].

IL-1 β

Интерлейкин IL-1 β – один из ключевых, проксимальных интерлейкинов, предопределяющих течение воспалительного процесса, который стимулирует продукцию IL-1 α , IL-1 β (?), IL-1Ra, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, ИкВ α , индуцибельной нитрооксидсинтазы (iNOS), циклооксигеназы-2 (COX-2), молекул адгезии, интегринов, острофазовых белков, тканевых ремодулирующих ферментов (матриксных металлопротеиназ) и др. [83]. IL-1 β выполняет основной рекрутинг макрофагов в легочной ткани [84]. В последнее время показано, что IL-1 β в присутствии IL-6 является ключевым индуктором дифференцирования наивных Т-лимфоцитов в IL-17-продуцирующие клетки (Th₁₇) [85]. Yeonseok Chung и соавт. [86] показали, что IL-1 β индуцирует экспрессию наивными Т-лимфоцитами фактора транскрипции IRF4 и ядерного рецептора ROR γ t (orphan retinoid nuclear receptor), которые предопределяют их дифференцировку в Th₁₇-лимфоциты. Th₁₇-клетки продуцируют IL-17A, IL-17F. В свою очередь IL-17A, IL-17F, действуя на различные типы клеток, индуцируют продукцию IL-6, нитрооксидсинтазы 2, GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulatory factor), G-CSF (granulocyte colony-stimulatory factor), матриксных металлопротеиназ, хемокинов, таких как IL-8, CXCL1, CXCL10, CCL20. IL-1 β именно через индукцию IL-17A, IL-17F обеспечивает рекрутирование и активацию нейтрофилов. Также IL-1 β способствует продукции хемокина CCL6 (MRP-1), который действует как

макрофагальный хемоаттрактант. В отличие от CCL2, первично рекрутирующего макрофаги, CCL6 рекрутирует макрофаги в локусы, инфильтрированные макрофагами, таким образом, поддерживая их представительство. По всей вероятности, IL-1 β , сгенерированный инфламмасомами макрофагов во время пневмококковой колонизации, способствует продукции CCL6, чтобы поддержать присутствие макрофагов на протяжении нескольких недель, необходимых для бактериального клиренса [87]. Привлечение нейтрофилов в очаг инфекционного процесса способствует гибели *Streptococcus pneumoniae* [88]. Пневмококк проявляет некоторую устойчивость к нейтрофильным атакам, бактерии *Streptococcus pneumoniae* в большей степени чувствительны к действию активированных макрофагов, представительство которых также зависит от уровня концентрации IL-1 β [87]. Интерлейкин IL-1 β индуцирует экспрессию фибриногена, формируя локальные очаги коагуляции, которые ограничивают распространение бактерий *Streptococcus pneumoniae* из респираторного тракта [89]. Таким образом, вызываемый IL-1 β каскад цитокиновой продукции обуславливает развитие нейтрофильно-макрофагального воспаления и может быть молекулярной основой развития как хронических воспалительных, так и аутоиммунных заболеваний [83].

IL-1 β является самым мощным из известных эндогенных пирогенов. Введение всего нескольких десятков нанограм IL-1 β вызывает повышение температуры тела. По аноректическому эффекту IL-1 β превосходит лептин в 1000 раз [79, 90, 91].

В то же время пневмококк-индуцированные провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α усиливают экспрессию рецептора фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor receptor - PAFR), который является основным рецептором, участвующим в эндоцитозе и трансцитозе бактерий *Streptococcus pneumoniae* в нижних отделах дыхательных путей [92]. Мембранно-ассоциированный PAFR, взаимодействуя с холин-связывающим

протеином клеточной бактерии, заякоривает пневмококки на мембране эпителиоцитов респираторного тракта. После связывания с PAFR пневмококки интернализируются и транспортируются к базолатеральной мембране эпителиоцитов, проникая через нее, попадают во внутренний континуум организма, что, в конечном итоге, приводит к бактериальной диссеминации [93]. Исследования на мышах показали, что PAFR играет определенную роль в индукции воспаления, индуцированного *Streptococcus pneumoniae*. У мышей с нокаутом гена *Pafr* пневмококковая инфекция протекала на фоне относительно сниженной бактериальной нагрузки и, как правило, характеризовалась легким течением. Цитокиновый ответ у данных мышей был достоверно ниже, чем у мышей дикого типа [94]. Высокая бактериальная нагрузка связана с тяжестью заболевания. Так, бактериальная нагрузка *Streptococcus pneumoniae* выше 10^5 КОЕ/мл в сыворотке крови ассоциирована с высоким риском летального исхода пневмококковой пневмонии у взрослых людей [95].

Также повышенный уровень рекрутированных интерлейкином IL-1 β нейтрофилов, которые не обладают достаточной противопневмококковой активностью, может сопровождаться нейтрофильным повреждением собственной ткани легкого [96]. Кроме того, избыток IL-1 β стимулирует бактериальный рост *Streptococcus pneumoniae* и способствует гибели инфицированных клеток головного мозга [97].

IL-18

В экспериментальных работах показано, что биологические свойства IL-1F4(IL-18) зависят от цитокинового окружения. Особое влияние на характер действия IL-18 оказывают IL-2, IL-12, IL-15, IL-23, которые индуцируют экспрессию рецепторной субъединицы IL-1R7. В результате истинного синергизма IL-18 и IL-2, IL-12, IL-15 происходит матурация Т-лимфоцитов и НК, индуцируется продукция IFN- γ CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитами,

NK и FasL NK. В свою очередь, IFN- γ усиливает экспрессию каспазы-1 и предопределяет развитие Th₁ ответа и, возможно, аутоиммунного процесса. Совместное действие IL-18 и IL-23 активирует продукцию IL-17 Th₁₇-клетками [98].

В процессе пневмококковой инфекции IL-18 наибольший вклад вносит в стимуляцию NK-клеток, продукцию IFN- γ и синтез IgM [99].

Нокаутные мыши *IL18*^{-/-} более восприимчивы к *Streptococcus pneumoniae*, чем мыши дикого типа [100]. Однако избыточная продукция IL-18 способствует развитию волчаночно-подобной болезни, аутоиммунного энцефаломиелита, атеросклероза [101].

IL-6

Интерлейкин 6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов. В отличие от других интерлейкинов, IL-6 реализует свое действие двумя способами: классическим и транс-сигнальным. Классический путь возбуждения сигнальных путей характеризуется связыванием IL-6 с IL-6R, активирующим рецептор-ассоциированный gp130, а транс-сигнальный путь отличается тем, что IL-6 первично в цитоплазме клетки соединяется с солютабной субъединицей IL-6Ra с образованием IL-6/IL-6Ra комплекса, который в последующем связывается с gp130 субъединицей на поверхности плазматической мембраны для внутриклеточной трансдукции сигнала. Классический путь сигнальной активации IL-6 при помощи мембранно-связанного рецептора, в основном, активирует регенеративные и защитные механизмы, а транс-сигнальный путь посредством солютабной IL-6R индуцирует воспалительный процесс [102].

Почти все стромальные и иммунные клетки способны продуцировать IL-6, однако при инфекционном процессе основным источником IL-6 являются активированные моноциты. IL-6 со-

действует пролиферации Т-лимфоцитов и дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические антителообразующие клетки [103]. В зависимости от уровня концентрации IL-6 проявляет как про-, так и противовоспалительные эффекты. Низкий уровень концентрации IL-6 способствует поддержанию иммунологического гомеостаза, в то время как избыточная его продукция индуцирует процесс воспаления [104].

Во время пневмококковой инфекции IL-6 продуцируется в избыточном количестве. Отсутствие продукции IL-6 при пневмококковой инфекции приводит к увеличению смертности и высокому уровню бактериальной нагрузки [105, 106]. Кроме противовоспалительного действия IL-6 влияет на жизнедеятельность бактерий *Streptococcus pneumoniae*. Установлено, что IL-6 способствует подавлению роста колоний *Streptococcus pneumoniae* [107]. Вероятно, данный эффект опосредован способностью IL-6 индуцировать синтез гепсидина. На основании результатов исследования мышей с нокаутным геном *Il6* установлено, что продукция гепсидина в естественных условиях и при пневмококковой инфекции полностью зависит от IL-6 [108]. Интерлейкин-6 стимулирует транскрипцию гена гепсидина, возбуждая STAT3-ассоциированные сигнальные пути. Продукцию гепсидина также активируют IL-1, IL-22, интерфероны I типа [109, 110, 111]. Гепсидин представляет собой секретируемый гепатоцитами пептидный гормон, являющийся ключевым регулятором гомеостаза железа в организме млекопитающих. Гепсидин, связываясь с ферропортином, единственным у млекопитающих экспортером ионов железа, индуцирует его интернализацию и деградацию, тем самым уменьшая экспорт железа из клетки в плазму и обуславливая развитие железодефицитной анемии воспаления [112, 113, 114]. Снижение концентрации ионов железа в сыворотке крови уменьшает доступность железа для внеклеточных железо-зависимых микроорганизмов. Гепсидин обладает и непосредственным антимикробным действием [115].

IL-17

Показано, что IL-17 подавляет колонизацию *Streptococcus pneumoniae* в респираторном тракте [23]. IL-17 продуцируется многочисленными популяциями клеток, включая CD4⁺Th₁₇-клетки, NK-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, CD⁺T-клетки и врожденные лимфоидные клетки [116]. В ответ на стимуляцию *Streptococcus pneumoniae* IL-17A продуцируется, преимущественно, CD4⁺T-клетками памяти [117]. По всей вероятности, IL-17 в ткани легкого, взаимодействуя с клетками, экспрессирующими рецепторы IL-17RA и IL-17RC, обуславливает продукцию СХС хемокинов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), что приводит к рекрутированию нейтрофилов и, как следствие, к ингибированию бактериальной колонизации [118]. Наивные мыши, лишенные CD4⁺Th₁₇-клеток не были защищены от пневмококковой колонизации, однако противопневмококковый иммунитет у мышей восстанавливается после трансфера IL-17-секретирующих CD4⁺T-клеток. Также у мышей с дефицитом рецептора IL-17A наблюдается неконтролируемое течение пневмококковой инфекции [119].

Считают, что провоспалительный интерлейкин IL-17 играет основную роль в индукции нейтрофильно-опосредованного защитного ответа на инфицирование *Streptococcus pneumoniae*, IL-17 способствует клиренсу пневмококков нейтрофилами даже при отсутствии специфических антител. Также IL-17 участвует в развитии специфического антительного ответа на антигенное вторжение *Streptococcus pneumoniae* [119].

Edwin Ное и соавт. [117] показали, что у детей в 5-7-летнем возрасте степень пневмококковой колонизации задней стенки глотки обратно-пропорционально зависит от уровня концентрации IL-17 в сыворотке крови. Известно, что степень бактериальной нагрузки носоглотки высоко коррелирует с риском развития и тяжести пневмонии. Авторы считают, что, поскольку пневмококковая колонизация является предварительным

условием для развития инвазивной пневмококковой инфекции, терапевтические усилия, направленные на активацию Th₁₇-ассоциированного ответа, могут снизить риск развития пневмоний.

Однако Th₁₇-ассоциированное воспаление, обычно способствующее нейтрофильному фенотипу, часто характеризуется выраженной тяжестью обструкции дыхательных путей, а также резистентностью к кортикостероидной терапии [120].

TNF- α

Провоспалительный цитокин TNF- α продуцируют различные типы клеток: в основном это активированные макрофаги, и в меньшей степени В-клетки, Т-клетки, NK-клетки, тучные клетки, эндотелиоциты, фибробласты, кардиомиоциты, клетки Купфера, глиальные клетки и адипоциты [121]. Биологические эффекты действия TNF- α реализуются через его взаимодействие с двумя рецепторами: убиквитарным TNFR1 (p55-рецептор) и TNFR2 (p75-рецептор), экспрессируемым исключительно иммунными клетками. Рецептор TNFR1 активирует три сигнальных каскада: NF- κ B- ассоциированный, MAPK-ассоциированный пути, участвующие в развитии воспаления, и DD-ассоциированный путь, участвующий в индукции апоптоза [122, 123].

На ранних стадиях пневмококковой инфекции основными продуцентами TNF- α являются нейтрофилы, макрофаги, Gr-1^{dull+}-клетки и CD11c⁺ макрофагоподобные клетки [124].

Фактор некроза опухоли TNF- α способствует ингибированию как роста колонии, так и диссеминации бактерий *Streptococcus pneumoniae* [125]. Данные эффекты опосредованы, преимущественно, активацией рецептора TNFR1 [126]. Мыши с нокаутным геном *Tnf* отличаются высокой восприимчивостью к *Streptococcus pneumoniae*, уровень их чувствительности к *Streptococcus pneumoniae* значительно превышает таковой мышей дикого типа и мышей с нокаутным геном IL-10 [127].

Уровень продукции TNF- α предопределяет течение пневмококковой инфекции. Так, введение экспериментальным животным с пневмококковой пневмонией анти-TNF- α -моноклональных антител (монАТ) вызывает снижение представительства нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости и усиление тяжести заболевания [124]. TNF- α играет критическую роль в предотвращении развития бактериемии. У пневмококк-инфицированных мышей с нокаутным геном *Tnf* отмечается развитие генерализованной инфекции с низким уровнем выживаемости. Недостаточность TNF- α сопровождается увеличением количества КОЕ в сыворотке крови и ткани легких: количество КОЕ у мышей с нокаутным *Tnf* превышает число КОЕ у мышей дикого типа, примерно, в 1000 раз. Увеличение бактериальной нагрузки сопровождается значительным повышением уровня концентрации воспалительных цитокинов (IL-12p70, IFN- γ) и истощением белой пульпы селезенки [128]. Также дефицит TNFR1 приводит к увеличению бактериальной нагрузки и риска летального исхода пневмококковой инфекции у мышей [105].

Нейтрофильная инфильтрация легких, обусловленная действием TNF- α и IL-1, является одной из основных гистопатологических особенностей пневмококковой пневмонии [129]. Однако дефицит рецептора TNF- α не приводит к значительному снижению представительства нейтрофилов в пораженных очагах легкого, и только сочетанная недостаточность TNF- α и рецептора IL-1 обуславливает выраженное подавление притока нейтрофилов в легкие мышей, инфицированных серотипом 3 *Streptococcus pneumoniae* [130].

На экспериментальной модели мышей с дефицитом рецептора IL-1RI типа продемонстрировано, что во время течения пневмококковой пневмонии TNF- α , продуцируемый макрофагами/моноцитами может компенсировать недостаточность активации IL-1-ассоциированных путей [131].

Противовоспалительные цитокины

IL-10

Семейство цитокинов IL-10 состоит из шести иммунных медиаторов, а именно: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 и IL-26. Такие представители данного цитокинового семейства, как IL-10, IL-22, IL-24 и IL-26 участвуют в регуляции иммунной защиты против инфекционных агентов. В частности, IL-10 и IL-26 подавляют антибактериальную активность иммунной системы и способствуют выживанию патогенов, тогда как IL-22 и IL-24 индуцируют защитные реакции и ингибируют активность внутриклеточных инфектов [132]. IL-10 активно подавляет провоспалительные реакции во время инфекционного процесса [133]. Экспериментальные исследования показали, что IL-10 снижает антибактериальную активность фагоцитирующих клеток, в связи с чем высокий уровень концентрации IL-10 в ранний период инфекционного процесса, в том числе и пневмококковой пневмонии, увеличивает риск распространения патогена [134], что может привести к развитию тяжелого течения пневмонии, вплоть до септического шока [135].

Пневмококковая пневмония у гомозиготных мышей *IL10^{-/-}* протекает с высоким уровнем экспрессии провоспалительных цитокинов, значительно повышенным рекрутингом нейтрофилов в очаги поражения легких и с высоким уровнем летального исхода. Однако пневмококковая инфекция у мышей *IL10^{-/-}* отличалась значительно более низкой бактериальной нагрузкой в тканях легких, селезенки, головного мозга и крови, чем у мышей дикого типа. В связи с этим, Hernán F. Peñaloza и соавт. [136] считают, что IL-10 во время пневмококковой инфекции модулирует экспрессию провоспалительных цитокинов и инфильтрацию нейтрофилов в легочной ткани. Влияние IL-10 позволяет избежать чрезмерной активности воспаления в легочной ткани и предупредить развитие деструктивных процессов.

Интерфероны

Интерфероны I типа

В последнее время были получены доказательства участия IFN I типа в патогенезе не только вирусных, но и бактериальных инфекций [137]. Продемонстрировано, что высвобождение бактериальных РAMP в фаголизосоме, из фаголизосомы в цитоплазму [138] или их проникновение в цитоплазму клетки макроорганизма другими путями индуцирует IFN типа I ответы, точно имитируя реакцию на инфицирование вирусом [139]. Бактериально-ассоциированная индукция IFN I типа играет особую роль при инфекционных заболеваниях, вызванных внутриклеточными патогенами [140]. Однако было установлено, что и *Streptococcus pneumoniae* стимулирует продукцию IFN- α/β , которая сопровождается повышением экспрессии интерферон-стимулированных генов (interferon stimulated genes - ISG) [141]. Взаимодействие IFN- α с интерфероновым рецептором IFNAR стимулирует экспрессию более чем 300 генов, образующих интерферому [142].

Продукция IFN I типа при пневмококковой инфекции осуществляется не только макрофагами и дендритными клетками, но и эпителиоцитами респираторного тракта. ДНК-индуцированная продукция IFN- β зависит от функционирования адаптерной молекулы STING [137].

Начальный период острых инфекционных заболеваний респираторного тракта характеризуется продукцией IFN- β , транскрипция генов которого обусловлена трансактивностью конститутивно экспрессированного интерферон регуляторного фактора IRF3 эпителиоцитами слизистой оболочки и альвеолярными макрофагами. Интерферон IFN- β , аутокринным и паракринным образом действуя на клетки мишени, индуцирует синтез IRF7, обуславливающего продукцию IFN- α . В связи с этим повышение концентрации IFN- α (2, 5, 6, 8) наблюдается в более позднем

периоде развития инфекционного процесса. Ранняя продукция IFN- α осуществляется плазмацитоидными дендритными клетками после возбуждения TLR7, TLR9, так как они конститутивно экспрессируют IRF-7 [80].

Действие IFN I типа при пневмококковой инфекции приводит к изменению профиля продуцируемых хемокинов: увеличивается продукция CCL5 (RANTES) и подавляется – CXCL1, CCL2 как в инфицированных клетках, так и в соседних альвеолярных эпителиальных клетках легкого [76]. Хемокин CCL5, который способствует рекрутированию макрофагов, NK-клеток, взаимодействию дендритных клеток с Т-лимфоцитами и дифференцировке CD4⁺Th₁-клеток, играет существенную роль в сано-генезе пневмококковой инфекции. Экспериментальная блокада CCL5 приводит к резкому, примерно в 104 раза, увеличению количества КОЕ бактерий *Streptococcus pneumoniae*, в частности, штамма EF3030 [143]. Снижение продукции CXCL1, CCL2 может неблагоприятно сказаться на активности рекрутирования нейтрофилов.

Интерфероны I типа регулируют миграцию бактерий *Streptococcus pneumoniae* через эпителиальный и эндотелиальный барьеры: как рецептор-опосредованные эндоцитоз и трансцитоз, так и парацеллюлярную миграцию [144]. IFN- β подавляет экспрессию PAFR и активирует экспрессию компонентов плотных контактов, снижая вероятность бактериальной инвазии [144]. Однако избыточная продукция IFN I типа, подавляющая продукцию рекрутирующих нейтрофилов хемокинов, может способствовать инвазивному течению заболевания. Искусственная индукция интерферонового ответа сопровождается снижением уровня выживаемости и увеличением бактериальной нагрузки в ткани легких и крови у мышей, инфицированных штаммом ATCC 6303 *Streptococcus pneumoniae* [145]. Catherine E. Hughes и соавт. [146] продемонстрировали, что бактерии некоторых штаммов *Streptococcus pneumoniae* могут

индуцировать сильный интерфероновый ответ в самом начале развития инфекционного процесса, который обуславливает транслокацию бактерий из легочного очага поражения в плевральную полость с последующим развитием инвазивной пневмококковой инфекции.

Интерфероны II типа

IFN- γ

Интерферон- γ (IFN- γ) представляет собой плейотропный цитокин, который оказывает свое влияние, взаимодействуя со специфическим рецептором IFNGR1, который экспрессируется большинством типов клеток [147]. IFN- γ играет определенную роль в контроле клеточного цикла, роста и апоптоза клеток, модулирует активность антигенпрезентирующих путей и развитие Th₁-хелперов, способствует активности механизмов врожденного и специфического иммунитета. IFN- γ является одним из основных Th₁-ассоциированных провоспалительных цитокинов. Под влиянием IFN- γ усиливается продукция интерлейкинов (IL-1 β , IL-6); провоспалительного цитокина TNF- α ; рецептора интерлейкина IL-1 α , хемокинов (хемотаксического фактора DC - CCL20, монокина, индуцируемого IFN- γ (MIG/CXCL9), IFN-индуцибельного протеина-10 (IFN-inducible protein-10 - IP-10/CXCL10), IFN-индуцибельного Т-клеточного хемоаттрактанта (IFN-inducible T cell- α chemoattractant - I-TAC/CXCL11), тромбоцитарного фактора 4 (CXCL4), CCL5, ENA-78 (epithelial neutrophil-activating peptide-78), моноцитарных хемотаксических протеинов 2 (MCP2) и 3 (MCP3/CCL7), EBI1, SCYA2, SCYA5, SCYB10); хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR3 и CCR6) [80, 148].

IFN- γ играет ключевую роль в защите организма от *Streptococcus pneumoniae*. Во время пневмококковой пневмонии 98% из всех IFN- γ -экспрессирующих клеток представлены нейтрофилами. Для пневмококковой инфекции характерна IL-

12-независимая продукция IFN- γ . Причем, IFN- γ продуцируют только те нейтрофилы, которые рекрутированы в ткань легкого в течение первых 24 часов инфекционного процесса и не находились в очаге поражения на протяжении первых 6 часов после инфицирования *Streptococcus pneumoniae*. Ни циркулирующие нейтрофилы, ни нейтрофилы в пределах легочных микрососудов не продуцируют IFN- γ . Необходимо отметить, что индуцированная продукция IFN- γ характерна для *Streptococcus pneumoniae*-индуцированного ответа. Так, установлено, у мышей во время пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, нейтрофилы продуцируют IFN- γ , в то время как при заболеваниях, индуцированных синегнойной или кишечной палочкой, нейтрофилы не продуцируют IFN- γ [149].

John C. Gomez и соавт. [150] установили основные сигнальные пути нейтрофилов, которые участвует в активации продукции IFN- γ при пневмококковой инфекции. Согласно их представлениям, распознавание PAMP *Streptococcus pneumoniae* при помощи PRR приводит к активации адаптерной молекулы MyD88, которая возбуждает каскад сигнального пути: киназы семейства Src Lyn/Fgr/Hck/Rac2/НАДФН-оксидаза. Супероксидный анион-радикал, генерируемый НАДФН-оксидазой, активирует продукцию IFN- γ без участия фактора транскрипции NF-E2-связанного с фактором-2 (NF-E2-related factor-2 - Nrf2).

Дефицит IFN- γ сопровождается выраженным нарушением бактериального клиренса. Продемонстрировано, что на фоне пневмококковой пневмонии у мышей с нокаутом гена *Ifng* количество КОЕ бактерий *Streptococcus pneumoniae* в 8 раз превышает число КОЕ, наблюдаемое у мышей дикого типа. Проведенные исследования показали, что одним из механизмов, с помощью которых IFN- γ способствует бактериальному клиренсу, является индукция образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular trap – NET) [149]. Механизм

NET один из самых эффективных способов бактериального киллинга [151, 152].

IFN- γ принимает участие в формировании последующей лимфоцитарной инфильтрации, регулируя рекрутинг клеток в очаг поражения после миграции нейтрофилов. Так, IFN- γ способствует экспрессии хемокина CXCL11 в первые 24 часа развития пневмококковой пневмонии. Хемокин CXCL11, взаимодействуя с рецептором CXCR3, привлекает CD4⁺Th₁-хелперы и CD8⁺-цитотоксические лимфоциты [150, 153].

8.3. Значение антимикробных пептидов при пневмококковой инфекции

Активация TLR2-зависимых путей приводит к продукции эпителиальными клетками респираторного тракта человека антимикробных пептидов (АМП), в частности, β дефензинов (human β -defensin - hBD), оказывающих выраженное бактерицидное действие на *Streptococcus pneumoniae* [154, 155]. Продукция hBD2, hBD3, hBD4 индуцируется TLR-ассоциированным возбуждением [156]. Антимикробные пептиды осуществляют противомикробную защиту с помощью неокислительного киллинга бактерий. Согласно модели Шайа-Мацузаки-Хуанга взаимодействие АМП с бактериальной мембраной представляет три последовательных шага: 1) кумуляция молекул АМП на внешней поверхности мембраны за счет электростатических взаимосвязей; 2) проникновение АМП в липидный бислой мембраны; 3) дестабилизация бактериальной мембраны с организацией пор в стенке бактерии [157, 158].

Возбуждение NF- κ B-ассоциированных сигнальных путей *Streptococcus pneumoniae* сопровождается повышением активности синтеза hBD-2, а активация AP-1-ассоциированных путей приводит к усилению синтеза hBD-3 [159].

8.4. Роль клеточных реакций при пневмококковой инфекции

Фагоцитоз представляет основной механизм клеточной защиты макроорганизма при инфицировании *Streptococcus pneumoniae*. Клеточные пулы, выполняющие фагоцитоз бактерий, представлены нейтрофилами, моноцитами и альвеолярными макрофагами [160, 161].

Макрофаги

Макрофаги легочной ткани представлены двум большими популяциями: альвеолярными и интерстициальными макрофагами, краткая характеристика фенотипов которых представлена в таблице 5.

Таблица 5

Маркеры	Альвеолярные макрофаги	Интерстициальные макрофаги
CD11b	—	++
CD11c	+++	—/+
CD64	—/+	+
CD103	+	?
CD207 (лангерин)	—	?
CD317 (PDCA-1)	—	?
DNGR-1	—	?
F4/80	—	+
FcεR1	—	?
Ly6C	+	?
MHC-II	—/+	++
SiglecF	+++	—
SiglecH	—	?
Zbtb46	—	?

Во время пневмококковой пневмонии увеличивается представительство альвеолярных макрофагов альвеолярного региона преимущественно за счет пролиферации существующих

резидентных альвеолярных макрофагов и в меньшей степени за счет рекрутинга макрофагов моноцитарного происхождения из периферической крови [162]. Предшественниками резидентных альвеолярных макрофагов являются макрофаги желточного мешка и моноциты фетальной печени, которые мигрируют в ткань легкого во время эмбрионального развития и колонизируют альвеолы в первые дни постнатальной жизни ребенка [163]. При воспалительных процессах под влиянием эпителиальных хемокинов моноциты периферической крови рекрутируются в легкие и дифференцируются в макрофаги. Данная субпопуляция макрофагов высоко экспрессирует CD11b и низко - CD11c, в отличие от резидентных форм CD11^{hi}CD11^{blo} альвеолярных макрофагов [164, 165]. Предполагают, что рекрутированные моноциты являются предшественниками M1 поляризованных макрофагов, а пролиферирующие резидентные альвеолярные макрофаги - M2 поляризованных макрофагов [166].

Интерстициальные макрофаги, субпопуляция которых в ткани легкого представлена небольшим количеством клеток, экспрессируют маркеры F4/80, CD11b и не экспрессируют CD11c. Происхождение интерстициальных макрофагов остается неясным [167, 168].

Первыми клетками системы врожденного иммунитета, реагирующими на пневмококковое внедрение, являются резидентные мононуклеарные фагоциты – альвеолярные макрофаги легкого [169], которые, согласно фенотипам, разделены на два типа: классически активированные макрофаги (M1) и альтернативно активированные макрофаги (M2) (табл. 6) [170]. Альвеолярные макрофаги в течение очень длительного времени могут находиться в стационарном состоянии [171]. Взаимодействие РАРМ инфекционных агентов с альвеолярными макрофагами обуславливает их M1 активацию. Однако во время острого воспаления и заболевания макрофаги могут одновременно демонстрировать как M1, так и M2 маркеры [160].

Таблица 6

Маркеры M1 и M2 макрофагов и ассоциированные с ними функции [172]

Маркеры	Функции	Мишени и эффекты
CD11b (Mac-1a, Itgam)	Клеточная адгезия, миграция, комплемент-зависимый фагоцитоз	ICAM-1 (CD54)
CD11c (Itgax)	Клеточная адгезия, ассоциированная с CD18	ICAM-1 фибриноген и iC3b
CD68 (макросиалин)	Межклеточное взаимодействие	
F4-80 (EMR1)	Толерогенность	Ингибирование продукции IFN-γ
CD14	ЛПС-связывающий протеин, участие в TLR сигнальных путях	Воспаление
CD16	Активация NK-клеток	IgG, комплексы IgG/антиген
Siglec F	Ингибция пролиферации эозинофилов	Сиаловая кислота
CD33 (Сиглек-3)	Поглощение патогена	Сиаловая кислота
Siglec 1 (Сиалоадгезин, CD169)	Рекогниция и фагоцитоз бактерий	Сиаловая кислота
FcyR1 (CD64)	Фагоцитоз	IgG иммунные комплексы
CD115 (M-CSFR, CSF1R)	Матурация клеток	M-CSF
Gr-1 (Ly6g, Ly6c)	Маркер предшественников незрелых альвеолярных макрофагов и интерстициальных макрофагов	
7/4	Участие в провоспалительном ответе	
CD62L (L-селектин)	Рекрутирование моноцитов	Гликопротеины (CD34, GYLCAM1, MADCAM1)
CX ₃ CR1	Миграция, сигнал выживания, патрулирование	CX ₃ CL1

Маркеры	Функции	Мишени и эффекты
М1 активация (TNF-α, IL-12, IFN-γ)		
Ответ на воздействие инфекционных агентов, на повреждение ткани		
MHC II (I-A/I-E, HLA-DR)	Презентация антигена	Продукция IFN- γ
CD80	Ко-стимуляция	Продукция IFN- γ
CD86	Ко-стимуляция	Продукция IFN- γ
iNOS (Nos2)	Генерация NO, киллинг бактерий	
Cox2 (Pigs2)	Воспаление	
IL-12	Индуктирование Th ₁ -клеток	Продукция IFN- γ
CCL15	Хемотаксис моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов	
CCL20	Хемотаксис T-клеток	
CXCL9	Хемотаксис T-клеток	
CXCL10 (IP-10)	Индукция Th ₁ -клеток, NK-клеток	
IL23a (IL23p19)	Индукция синтеза IFN- γ T-клетками памяти и IL-17 Th ₁₇ -клетками	
CXCL11	Активация Th ₁ -клеток, NK-клеток	
CCR2	Миграция Ly6c ⁺ моноцитов	Продукция CCL2, CCL7
CCR5	Рекрутирование в очаг воспаления	Продукция CCL3, CCL5
27E10 (MRP8/MRP14)	Миграция, адгезия, хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов	
MARCO	Скавенджерный рецептор, поглощение частиц	Активация TLR-сигнальных путей
CD36	Клиренс апоптотических клеток	Продукция IFN- γ

Маркеры	Функции	Мишени и эффекты
М2 активация (IL-4, IL-13, IL-10)		
Рецептор маннозы (Mrc1, CD206)	Фагоцитоз, презентация антигенов	Ингибирование продукции IFN- γ
Скавенджерный рецептор А (CD204)	Клиренс апоптотических клеток	Продукция M-CSF
Дектин-1	Фагоцитоз, пролиферация Т клеток	
IL-4ra	Участие в IL-4/IL-13 ассоциированных сигнальных каскадах	Продукция IL-10
Arg1	Противодействие активации Nos2	Индукция IFN- γ /STAT3
12,15-липоксигеназа	Усиление продукции IL-4	
Tfr (CD71) (79)	Поглощение железа, пролиферация клеток	
OX2R (CD200R)	Связывание с эпителиальным маркером CD200, ингибирование активности воспаления	Продукция IL-10, TGF- β
IL-10	Подавление активности воспаления	Активация TLR
TGF-b	Развитие фиброза	Продукция IL-13
IL-1ra (IL-1 рецептор-приманка)	Анти-IL-1 эффект	
Cxcl13	Хемотаксис В клеток	
CCL12	Хемотаксис моноцитов, рекрутирование фиброцитов	
CCL17 (TARC)	Фиброгенез	Антагонизм IL-4/IFN- γ ; STAT6/1-связывание

Маркеры	Функции	Мишени и эффекты
CCL18 (AMAC1)	Рекрутирование лимфоцитов, моноцитов	IL-10
CCL22 (MDC)	Рекрутирование CCR4 ⁺ хелперов, активация Th ₂ -ассоциированного ответа	Подавление продукции IFN- γ
CCL24	Хемотаксис эозинофилов, тучных клеток, базофилов	
YM1 (Chi313)	Связывание с экстрацеллюлярным матриксом	Антагонизм IL-4/IFN- γ ; STAT6/1-связывание
RELMa (Fizz1)	Резистин-подобный секретируемый протеин	Антагонизм IL-4/IFN- γ ; STAT6/1-связывание
Mac-2 (галектин-3)	Активация киназы	Ингибирование эффектов JПС
25F9	Маркер макрофагов позднего воспаления	
RM3/1	Маркер макрофагов позднего воспаления	

Широкий спектр поверхностных рецепторов позволяет альвеолярным макрофагам фагоцитировать самые разнообразные структуры [173].

Альвеолярные макрофаги осуществляют киллинг *Streptococcus pneumoniae* преимущественно за счет генерации активных азотсодержащих метаболитов в пространстве фагосомы. Несмотря на то, что активированные кислородсодержащие метаболиты, генерируемые системой НАДФН-оксидазы, вызывают гибель разнообразных бактерий, они не используются альвеолярными макрофагами при киллинге бактерий *Streptococcus pneumoniae*. Пневмококк экспрессирует несколько генов, продукты которых ингибируют сигнальные пути, ассоциированные с генерацией активированных кислородсодержащих метаболитов. Установлено, что мыши, лишенные нитрооксидсинтазы NOS2, обладают значительно меньшими возможностями элиминации бактерий *Streptococcus pneumoniae* из ткани легкого, чем мыши дикого типа [174, 175, 176].

До определенного порогового момента альвеолярные макрофаги фагоцитируют бактерии без развития явных признаков воспаления легких, после превышения количеством бактерий потенциальных возможностей механизмов фагоцитоза альвеолярные макрофаги начинают выполнять регуляторную роль, в частности, регулируя рекрутинг провоспалительных клеток в очаг поражения легких [177]. Ограниченная способность фагоцитарной активности является характерной особенностью альвеолярных макрофагов. Макрофаги являются ключевыми организаторами провоспалительных реакций в течении пневмококковой пневмонии в ткани легких. Альвеолярные макрофаги продуцируют IL-1 β , который, оказывая влияние на эпителиальные клетки, усиливает продукцию ими хемокина CXCL8 (IL-8), привлекающего нейтрофилы [178, 179]. Альвеолярные макрофаги при разрешении инфекционного процесса при пневмококковой пневмонии фагоцитируют апоптотические нейтрофилы,

предотвращая развитие хронического воспалительного процесса [178].

Нейтрофилы

Взаимодействие PAMP бактерий *Streptococcus pneumoniae* с образ-распознающими рецепторами эпителиальных клеток респираторного тракта и альвеолярных макрофагов индуцирует продукцию ими IL-1 β , хемокинов CXCL1, CXCL2, CXCL5 (ENA-78), CXCL8 (IL-8) и GM-CSF, определяющих первичный рекрутинг нейтрофилов [180]. Нейтрофилы принимают участие во всех этапах воспаления легких, ассоциированного с пневмококковым инфекционным процессом [181]. Нейтрофилы быстро мигрируют в очаг инфекции, где они участвуют в антимикробной защите, фагоцитируя бактерии, генерируя активированные кислород- и азотсодержащие метаболиты и формируя нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые иммобилизируют и убивают микроорганизмы. Нейтрофилы в своих гранулах содержат более 300 различных протеинов, обладающих выраженной антимикробной активностью и участвующих в регуляции миграции, адгезии клеток [151, 182].

После фагоцитоза бактерии пневмококка погибают в пределах фагосомы нейтрофилов [183]. Киллинг фагоцитированных пневмококков нейтрофилы выполняют не за счет действия супероксидного анион-радикала, генерируемого НАДФН-оксидазой, а за счет протеолитической активности сериновых протеаз – катепсина G, нейтрофильной эластазы и протеиназы 3 [184]. Фагоцитоз бактерий, выполняемый нейтрофилами, играет важнейшую роль в саногенезе пневмококковой пневмонии. Тем не менее, чрезмерная активность нейтрофилов может вызвать деструктивное поражение легкого. В частности, продемонстрировано, что пневмония, вызванная бактериями серотипа 8 *Streptococcus pneumoniae*, у экспериментальных мышей, лишенных нейтрофилов, характеризовалась достоверно менее

значимым поражением ткани легкого и более высоким уровнем выживаемости, чем у мышей дикого типа [185]. После выполнения своей физиологической функции нейтрофилы обычно подвергаются апоптозу, тем самым предотвращается неконтролируемый выброс клеточного содержимого и усвоенных микробов во внеклеточную среду [186].

Т-клетки

Альвеолярные макрофаги при пневмококковой инфекции после превышения порогового уровня колонизируемых бактерий *Streptococcus pneumoniae* способствуют рекрутингу Т-лимфоцитов [184]. Ключевыми регуляторами иммунных реакций являются $CD4^+$ Т-клетки: Th_1 -, Th_2 -, Th_{17} - и Treg-клетки. Основными Т-клетками, участвующими в реализации воспалительного ответа при пневмококковой пневмонии, являются Th_1 - и Th_{17} - и Treg-лимфоциты (рис. 9) [23, 187].

Существуют убедительные доказательства, свидетельствующие о ключевой роли Th_{17} -клеток в процессе саногенеза пневмококковой инфекции. В частности, продемонстрировано, что у взрослых людей, больных пневмококковой пневмонией, резко увеличено содержание IL-17А-секретирующих $CD4^+$ Т-клеток памяти в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и сыворотке крови, уровень которого сопряжен с активностью киллинга бактерий и скоростью бактериального клиренса [188].

Robert J. Wilson и соавт. [187] показали, что увеличение раннего рекрутирования нейтрофилов у инфицированных *Streptococcus pneumoniae* мышей во время воспаления легких носит Th_{17} -зависимый характер. Индукция Th_{17} -клеток происходит в начале фазы колонизации: через 4 ч после инфицирования мышей бактериями *Streptococcus pneumoniae* наблюдается повышение уровней концентрации IL-17, IL-23, TNF α , IL-10 в ткани легких. Повышенные уровни содержания IL-17 и TNF α сохраняются только на протяжении первых 24 часов. Авторы

считают, что $CD4^+Th_{17}$ -клетки вызывают быстрое привлечение нейтрофилов в ткань легкого во время раннего периода пневмококковой пневмонии; участие $CD4^+Th_{17}$ -клеток в процессе воспаления способствует секреции антистрептококковых антител класса IgG, увеличивающих опсонизацию бактерий; что в совокупности обеспечивает эффективную элиминацию патогена.

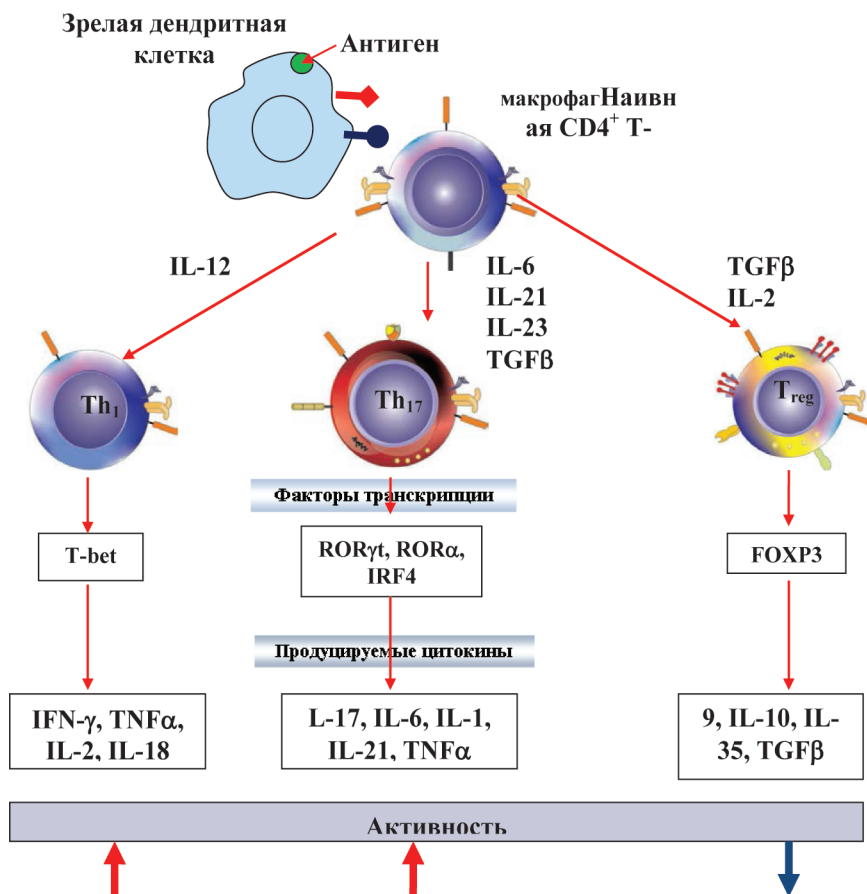


Рис. 9. Основные направления цитодифференцировки наивных $CD4^+$ T-лимфоцитов при развитии *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированной инфекции

Интерлейкин IL-17 также увеличивает макрофаг-ассоциированный киллинг бактерий пневмококка [188]. Интерлейкин IL-17A, как нейтрофил-индуцирующий фактор, через p38 MAPK-ассоциированный сигнальный путь рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения легкого и, одновременно, индуцирует апоптоз завербованных нейтрофилов, тем самым поддерживая баланс воспалительного ответа [189].

Антистрептококковый Th_1 и Th_{17} -ассоциированный ответ зависит от уровня продукции IL-23 и уровня активности Treg-клеток. Отсутствие данного цитокина сопровождается низким уровнем IL-17A, IL-6 и IL-12p70 в респираторном тракте, недостаточным рекрутированием нейтрофилов в очаг поражения легкого при пневмококковой пневмонии [190].

Функциональная активность Treg-клеток при пневмококковой инфекции практически не изучена. В частности установлено, что у детей с носительством пневмококка в ротоглотке значительно повышено количество Treg-клеток в аденоидной ткани [191]. Treg-клетки обладают ингибирующим действием на пролиферацию пневмококк-специфических $CD4^+T$ -клеток [192].

Баланс Th_1 -, Th_{17} -клеток с Treg-клетками определяет уравновешенность провоспалительного ответа [193]. Во время пневмококковой инфекции нарушается баланс Th_{17} /Treg-клеток, способствуя развитию воспаления. Дизрегуляция активации T-клеток может отрицательно влиять на бактериальный клиренс [194].

Подавление чрезмерной активации T-клеток и предотвращение некротической гибели клеток ткани легкого от индуцированных бактериями реакций осуществляют моноциты, которые индуцируют Fas лиганд-опосредованный T-клеточный апоптоз ($CD4^+Th_1$ -клеток, $CD4^+Th_{17}$ -клеток $bCD8^+T$ -клеток) во время пневмококковой инфекции [178].

Клеточная реакция системы защиты легочной ткани во время пневмококковой инфекции представлена на рисунке 10.

8.5. Роль специфических антипневмококковых антител в течении пневмококковой инфекции

Несмотря на то, что вакцинация с использованием конъюгированных вакцин, содержащих антигены капсульных полисахаридов *Streptococcus pneumoniae*, вызывает продукцию высоких уровней антистрептококковых антител, гуморальный ответ в процессах саногенеза при пневмококковой пневмонии и предупреждении пневмококковой колонизации играет второстепенную роль [195]. Антитела в какой-то степени обеспечивают защиту против последующей колонизации *Streptococcus pneumoniae*.

8.6. Механизмы иммунной системы, предупреждающие инфицирование и колонизацию *Streptococcus pneumoniae*

В настоящее время доказано, что основными компонентами иммунной системы, обуславливающими защиту от пневмококковой колонизации, являются антиген-специфические T_{17} -клетки.

В сыворотке крови клинически здоровых детей и взрослых людей постоянно присутствуют IL-17А-секретирующие $CD4^+$ T-клетки пневмококк-специфической памяти [196, 197, 198]. Наибольшее представительство популяции данных клеток имеют в регионах активной колонизации *Streptococcus pneumoniae* - аденоидах [199, 200].

Эксперименты генетически модифицированных мышей подтвердили, что антипневмококковая защита при контакте с живыми бактериями *Streptococcus pneumoniae* критически зависит от пневмококк-специфических $CD4^+$ T-клеток и не зависит от антительного ответа [153, 201]. Y. Wang и соавт. [202] установили, что организм мышей после перенесенной инфекции защищен от гетерологичных штаммов *Streptococcus pneumoniae*

за счет сильной индукции Th_{17} -клеток в слизистой оболочке респираторного тракта. Трансфер Th_{17} -клеток мышам, которые прежде не были инфицированы *Streptococcus pneumoniae*, предупреждает пневмококковую колонизацию разных штаммов пневмококка, а блокада продукции IL-17A аннулирует данный эффект. Активность субпопуляции $CD4^+$ T-клеток антиген-специфичной памяти предопределяет уровень антипневмококковой защиты против *Streptococcus pneumoniae* и у людей. Исследования в колонизированной пневмококком ткани аденоидов детей дошкольного возраста показали, что пневмолизин-специфические $CD4^+$ T-клетки предотвращают пневмококковую колонизацию [203]. Richard Malley [204] считает, что в человеческом организме защита от пневмококковой колонизации обусловлена функционированием IL-17A продуцирующих $CD4^+$ T-клеток, которые распознают антигены *Streptococcus pneumoniae* и активируются в процессе колонизации, а дефицит Th_{17} -клеток может способствовать повышенной восприимчивости к *Streptococcus pneumoniae*. Секретируемый данными клетками IL-17A рекрутирует профессиональные фагоциты (нейтрофилы или макрофаги) в регион колонизации, обуславливая подавление роста колоний *Streptococcus pneumoniae*. Таким образом, Th_{17} -клетки памяти играют ключевую роль в обеспечении защиты от *Streptococcus pneumoniae* серотип-независимым образом, а расширение спектра действия антипневмококковых вакцин может базироваться на разработке методов активации Th_{17} -клеток.

Литература

1. Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease// Nat Rev Immunol. 2016 Jan;16(1):35-50. doi: 10.1038/nri.2015.8
2. Kim Y.K., Shin J.S, Nahm M.H. NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases// Yonsei Med J. 2016 Jan;57(1):5-14. doi: 10.3349/ymj.2016.57.1.5.

3. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system// *Int Rev Immunol*. 2011 Feb;30(1):16-34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
4. McGuire V.A., Arthur J.S. Subverting Toll-Like Receptor Signaling by Bacterial Pathogens// *Front Immunol*. 2015 Dec 1;6:607. doi: 10.3389/fimmu.2015.00607.
5. Roers A., Hiller B., Hornung V. Recognition of Endogenous Nucleic Acids by the Innate Immune System//*Immunity*. 2016 Apr 19;44(4):739-54. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.002.
6. Абатуров А.Е. Введение в иммунологию инфекционного процесса для педиатров и врачей общей практики – семейной медицины/ А.Е.Абатуров, Е.А. Агафонова, О.Н. Герасименко, Е.Л.Кривуша// К., ООО «Джулия Принт», 2012. -176с.
7. Calbo E., Garau J. Of mice and men: innate immunity in pneumococcal pneumonia// *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Feb;35(2):107-13. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.002.
8. Ferrero-Miliani L. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation/ L. Ferrero-Miliani, O.H. Nielsen, P.S. Andersen, S.E. Girardin// *Clin Exp Immunol*. 2007 Feb;147(2):227-35. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x.
9. Koppe U., Suttorp N., Opitz B. Recognition of Streptococcus pneumoniae by the innate immune system// *Cell Microbiol*. 2012 Apr;14(4):460-6. doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x.
10. Liu Q., Ding J.L. The molecular mechanisms of TLR-signaling cooperation in cytokine regulation// *Immunol Cell Biol*. 2016 Feb 10. doi: 10.1038/icb.2016.18.
11. Storek K.M., Monack D.M. Bacterial recognition pathways that lead to inflammasome activation// *Immunol Rev*. 2015 May;265(1):112-29. doi: 10.1111/imr.12289.
12. Абатуров А.Е. Инициация воспалительного процесса при вирусных и бактериальных заболеваниях, возможности и перспективы медикаментозного управления /А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш //X.: ООО «С.А.М.», 2011. - 392 с.
13. Baral P. Divergent functions of Toll-like receptors during bacterial lung infections/ P. Baral, S. Batra, R.L. Zemans, G.P. Downey, S. Jeyaseelan// *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Oct 1;190(7):722-32. doi: 10.1164/rccm.201406-1101PP.

14. Agarwal V. Binding of *Streptococcus pneumoniae* endopeptidase O (PepO) to complement component C1q modulates the complement attack and promotes host cell adherence/ V. Agarwal, M. Sroka, M. Fulde et al// *J Biol Chem*. 2014 May 30;289(22):15833-44. doi: 10.1074/jbc.M113.530212.
15. Agarwal V. *Streptococcus pneumoniae* endopeptidase O (PepO) is a multifunctional plasminogen- and fibronectin-binding protein, facilitating evasion of innate immunity and invasion of host cells/ V. Agarwal, A. Kuchipudi, M. Fulde et al// *J Biol Chem*. 2013 Mar 8;288(10):6849-63. doi: 10.1074/jbc.M112.405530.
16. Albiger B. Toll-like receptor 9 acts at an early stage in host defence against pneumococcal infection/ B. Albiger, S. Dahlberg, A. Sandgren et al // *Cell Microbiol*. 2007 Mar;9(3):633-44. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00814.x.
17. Picard C. Inherited human IRAK-4 deficiency: an update/ C. Picard, H. von Bernuth, C.L. Ku // *Immunol Res*. 2007;38(1-3):347-52. PMID: 17917042.
18. Draing C. Comparison of lipoteichoic acid from different serotypes of *Streptococcus pneumoniae*/ C. Draing, M. Pfitzenmaier, S. Zummo et al// *J Biol Chem*. 2006 Nov 10;281(45):33849-59. doi: 10.1074/jbc.M602676200.
19. McNeela E.A. Pneumolysin activates the NLRP3 inflammasome and promotes proinflammatory cytokines independently of TLR4/ McNeela E.A., Burke A., Neill D.R. et al// *PLoS Pathog*. 2010 Nov 11;6(11):e1001191. doi: 10.1371/journal.ppat.1001191.
20. Zhang H. *Streptococcus pneumoniae* Endopeptidase O (PepO) Elicits a Strong Innate Immune Response in Mice via TLR2 and TLR4 Signaling Pathways/ H. Zhang, L. Kang, H. Yao et al// *Front Cell Infect Microbiol*. 2016 Feb 29;6:23. doi: 10.3389/fcimb.2016.00023.
21. Gisch N. Structural reevaluation of *Streptococcus pneumoniae* Lipoteichoic acid and new insights into its immunostimulatory potency/ N. Gisch, T. Kohler, A.J. Ulmer et al// *J Biol Chem*. 2013 May 31;288(22):15654-67. doi: 10.1074/jbc.M112.446963.
22. Chimalapati S. Effects of deletion of the *Streptococcus pneumoniae* lipoprotein diacylglycerol transferase gene *lgt* on ABC transporter function and on growth in vivo/ S. Chimalapati, J.M. Cohen, E.

Camberlein et al// PLoS One. 2012;7(7):e41393. doi: 10.1371/journal.pone.0041393.

23. Zhang Z., Clarke T.B., Weiser J.N. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice. *J Clin Invest.* 2009 Jul;119(7):1899-909. doi: 10.1172/JCI36731.

24. Clarke T.B. Invasive bacterial pathogens exploit TLR-mediated downregulation of tight junction components to facilitate translocation across the epithelium/ T.B. Clarke, N. Francella, A. Huegel, J.N. Weiser// *Cell Host Microbe.* 2011 May 19;9(5):404-14. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.012.

25. van Rossum A.M., Lysenko E.S., Weiser J.N. Host and bacterial factors contributing to the clearance of colonization by *Streptococcus pneumoniae* in a murine model// *Infect Immun.* 2005 Nov;73(11):7718-26. doi: 10.1128/IAI.73.11.7718-7726.2005.

26. Knapp S. Toll-like receptor 2 plays a role in the early inflammatory response to murine pneumococcal pneumonia but does not contribute to antibacterial defense/ S. Knapp, C.W. Wieland, C. van't Veer et al// *J Immunol.* 2004 Mar 1;172(5):3132-8. doi: 10.4049/jimmunol.172.5.3132.

27. Dessing M.C. Role of Toll-like receptors 2 and 4 in pulmonary inflammation and injury induced by pneumolysin in mice/ M.C. Dessing, R.A. Hirst, A.F. de Vos, T. van der Poll// *PLoS One.* 2009 Nov 24;4(11):e7993. doi: 10.1371/journal.pone.0007993.

28. Schmeck B. Pneumococci induced TLR- and Rac1-dependent NF-kappaB-recruitment to the IL-8 promoter in lung epithelial cells/ B. Schmeck, S. Huber, K. Moog et al// *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006 Apr;290(4):L730-L737. doi: 10.1152/ajplung.00271.2005.

29. Tomlinson G. TLR-mediated inflammatory responses to *Streptococcus pneumoniae* are highly dependent on surface expression of bacterial lipoproteins/ G. Tomlinson, S. Chimalapati, T. Pollard et al// *J Immunol.* 2014 Oct 1;193(7):3736-45. doi: 10.4049/jimmunol.1401413.

30. Dąbrowska L. Szulc- Limfocyty Th17 w zakażeniach bakteryjnych/ L. Szulc-Dąbrowska, M. Gieryńska, D. Depczyńska et al// *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2015; 69: 398-417.

31. LaRock C.N., Nizet V. Cationic antimicrobial peptide resistance mechanisms of streptococcal pathogens// *Biochim Biophys Acta.* 2015 Nov;1848(11 Pt B):3047-54. doi: 10.1016/j.bbamem.2015.02.010.

32. Knippenberg S. Streptococcus pneumoniae triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin/ S. Knippenberg, B. Ueberberg, R. Maus et al// Thorax. 2015 Jul;70(7):636-46. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206420.
33. Zhang H. Streptococcus pneumoniae Endopeptidase O (PepO) Elicits a Strong Innate Immune Response in Mice via TLR2 and TLR4 Signaling Pathways/ H. Zhang, L. Kang, H. Yao et al// Front Cell Infect Microbiol. 2016 Feb 29;6:23. doi: 10.3389/fcimb.2016.00023.
34. Malley R. Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection/ R. Malley, P. Henneke, S.C. Morse et al// Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Feb 18;100(4):1966-71. doi: 10.1073/pnas.0435928100.
35. Klein M. Innate immunity to pneumococcal infection of the central nervous system depends on toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4/ M. Klein, B. Obermaier, B. Angele et al// J Infect Dis. 2008 Oct 1;198(7):1028-36. doi: 10.1086/591626.
36. Lucas R. Mini-review: novel therapeutic strategies to blunt actions of pneumolysin in the lungs/ R. Lucas, I. Czikora, S. Sridhar et al// Toxins (Basel). 2013 Jul 15;5(7):1244-60. doi: 10.3390/toxins5071244.
37. Price K.E., Camilli A. Pneumolysin localizes to the cell wall of Streptococcus pneumoniae// J Bacteriol. 2009 Apr;191(7):2163-8. doi: 10.1128/JB.01489-08.
38. Cassidy S.K., O'Riordan M.X. More than a pore: the cellular response to cholesterol-dependent cytolysins// Toxins (Basel). 2013 Apr 12;5(4):618-36. doi: 10.3390/toxins5040618.
39. Mitchell T.J., Dalziel C.E. The biology of pneumolysin// Subcell Biochem. 2014;80:145-60. doi: 10.1007/978-94-017-8881-6_8.
40. Ha U.H. MKP1 regulates the induction of MUC5AC mucin by Streptococcus pneumoniae pneumolysin by inhibiting the PAK4-JNK signaling pathway/ U.H. Ha, J.H. Lim, H.J. Kim et al// J Biol Chem. 2008 Nov 7;283(45):30624-31. doi: 10.1074/jbc.M802519200.
41. Lim J.H. Tumor suppressor CYLD regulates acute lung injury in lethal Streptococcus pneumoniae infections/ J.H. Lim, B. Stirling, J. Derry et al// Immunity. 2007 Aug;27(2):349-60. doi: 10.1016/j.immuni.2007.07.011.
42. Witzenrath M. Role of pneumolysin for the development of acute lung injury in pneumococcal pneumonia/ M. Witzenrath, B. Gutbier, A.C. Hocke et al// Crit Care Med. 2006 Jul;34(7):1947-54.

43. Marriott H.M., Mitchell T.J., Dockrell D.H. Pneumolysin: a double-edged sword during the host-pathogen interaction// *Curr Mol Med*. 2008 Sep;8(6):497-509. doi: 0.2174/156652408785747924.

44. Griffith J.W., Sokol C.L., Luster A.D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity// *Annu Rev Immunol*. 2014;32:659-702. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145.

45. Kang E.H. EstA protein, a novel virulence factor of *Streptococcus pneumoniae*, induces nitric oxide and pro-inflammatory cytokine production in RAW 264.7 macrophages through NF-kappaB/MAPK/ E.H. Kang, E. Gebru, M.H. Kim et al// *Microb Pathog*. 2009 Oct;47(4):196-201. doi: 10.1016/j.micpath.2009.07.002.

46. Schmeck B. *Streptococcus pneumoniae* induced c-Jun-N-terminal kinase- and AP-1 -dependent IL-8 release by lung epithelial BEAS-2B cells/ B. Schmeck, K. Moog, J. Zahlten et al// *Respir Res*. 2006 Jul 12;7:98. doi: 10.1186/1465-9921-7-98.

47. N'Guessan P.D. *Streptococcus pneumoniae* induced p38 MAPK- and NF-kappaB-dependent COX-2 expression in human lung epithelium/ P.D. N'Guessan, S. Hippenstiel, M.O. Etouem et al// *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006 Jun;290(6):L1131-8. doi: 10.1152/ajplung.00383.2005.

48. Nguyen C.T. TLR4 mediates pneumolysin-induced ATF3 expression through the JNK/p38 pathway in *Streptococcus pneumoniae*-infected RAW 264.7 cells/ C.T. Nguyen, E.H. Kim, T.T. Luong et al// *Mol Cells*. 2015 Jan 31;38(1):58-64. doi: 10.14348/molcells.2015.2231.

49. Dong J. GHIP in *Streptococcus pneumoniae* is involved in antibacterial resistance and elicits a strong innate immune response through TLR2 and JNK/p38MAPK/ J. Dong, J. Wang, Y. He et al// *FEBS J*. 2014 Sep;281(17):3803-15. doi: 10.1111/febs.12903.

50. Imai Y. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury/ Y. Imai, K. Kuba, G.G. Neely et al// *Cell*. 2008 Apr 18;133(2):235-49. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043.

51. Knuefermann P. CpG oligonucleotide activates Toll-like receptor 9 and causes lung inflammation in vivo/ P. Knuefermann, G. Baumgarten, A. Koch et al// *Respir Res*. 2007 Oct 9;8:72. doi: 10.1186/1465-9921-8-72.

52. Zahlten J. TLR9- and Src-dependent expression of Krueppel-like factor 4 controls interleukin-10 expression in pneumonia/ J. Zahlten,

R. Steinicke, W. Bertrams et al// *Eur Respir J.* 2013 Feb;41(2):384-91. doi: 10.1183/09031936.00196311.

53. Liu J. KLF4 regulates the expression of interleukin-10 in RAW264.7 macrophages/ J. Liu, H. Zhang, Y. Liu et al// *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Oct 26;362(3):575-81. doi:10.1016/j.bbrc.2007.07.157.

54. Lich J.D., Ting J.P. CATERPILLER (NLR) family members as positive and negative regulators of inflammatory responses// *Proc Am Thorac Soc.* 2007 Jul;4(3):263-6. PMID: 17607010.

55. Motta V. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels/ V. Motta, F. Soares, T. Sun, D.J. Philpott// *Physiol Rev.* 2015 Jan;95(1):149-78. doi: 10.1152/physrev.00009.2014.

56. Proell M. The Nod-like receptor (NLR) family: a tale of similarities and differences/ M. Proell, S.J. Riedl, J.H. Fritz, A.M. Rojas, R. Schwarzenbacher// *PLoS One.* 2008 Apr 30;3(4):e2119. doi: 10.1371/journal.pone.0002119.

57. Sorbara M.T., Philpott D.J. Peptidoglycan: a critical activator of the mammalian immune system during infection and homeostasis// *Immunol Rev.* 2011 Sep;243(1):40-60. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01047.x.

58. Kędziora S., Słotwiński R. Molekularne mechanizmy towarzyszące rozpoznawaniu patogenu przez receptory wrodzonej odporności// *Postepy Hig. Med. Dosw. (online).* 2009.63. 30-38.

59. Tilg H., Moschen A.R., Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in ALD/AAH and NAFLD/NASH// *Hepatology.* 2016 Jan 16. doi: 10.1002/hep.28456.

60. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: central mediators of host defense and inflammation// *Eur J Immunol.* 2010 Mar;40(3):595-8. doi: 10.1002/eji.201040331.

61. Vanaja S.K., Rathinam V.A., Fitzgerald K.A. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights// *Trends Cell Biol.* 2015 May;25(5):308-15. doi: 10.1016/j.tcb.2014.12.009.

62. Latz E. The inflammasomes: mechanisms of activation and function// *Curr Opin Immunol.* 2010 Feb;22(1):28-33. doi: 10.1016/j.coi.2009.12.004.

63. Michaudel C. Inflammasome, IL-1 and inflammation in ozone-induced lung injury/ C. Michaudel, A. Couturier-Maillard, P. Chenuet et al// *Am J Clin Exp Immunol.* 2016 Mar 23;5(1):33-40.

64. Williams A., Flavell R.A., Eisenbarth S.C. The role of NOD-like Receptors in shaping adaptive immunity// *Curr Opin Immunol.* 2010 Feb;22(1):34-40. doi: 10.1016/j.coi.2010.01.004.

65. Chen G., Pedra J.H. The inflammasome in host defense// *Sensors (Basel).* 2010;10(1):97-111. doi: 10.3390/s100100097.

66. Davis K.M., Nakamura S., Weiser J.N. Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. pneumoniae* colonization in mice// *J Clin Invest.* 2011 Sep;121(9):3666-76. doi: 10.1172/JCI57761.

67. Vissers M. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* and muramyl dipeptide by NOD2 results in potent induction of MMP-9, which can be controlled by lipopolysaccharide stimulation/ M. Vissers, Y. Hartman, L. Groh et al// *Infect Immun.* 2014 Dec;82(12):4952-8. doi: 10.1128/IAI.02150-14.

68. Hommes T.J. Role of Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Containing (NOD) 2 in Host Defense during Pneumococcal Pneumonia/ T.J. Hommes, M.H. van Lieshout, C. van 't Veer et al// *PLoS One.* 2015 Dec 16;10(12):e0145138. doi: 10.1371/journal.pone.0145138.

69. Witzernath M. The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia/ M. Witzernath, F. Pache, D. Lorenz et al// *J Immunol.* 2011 Jul 1;187(1):434-40. doi: 10.4049/jimmunol.1003143.

70. LaRock C.N., Nizet V. Inflammasome/IL-1 β Responses to Streptococcal Pathogens// *Front Immunol.* 2015 Oct 8;6:518. doi: 10.3389/fimmu.2015.00518.

71. van Lieshout M.H. NLRP3 and ASC differentially affect the lung transcriptome during pneumococcal pneumonia/ M.H. van Lieshout, B.P. Scicluna, S. Florquin, Poll T. van der// *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014 Apr;50(4):699-712. doi: 10.1165/rcmb.2013-0015OC.

72. Fatykhova D. Serotype 1 and 8 Pneumococci Evade Sensing by Inflammasomes in Human Lung Tissue// D. Fatykhova, A. Rabes, C. Machnik et al// *PLoS One.* 2015 Aug 28;10(8):e0137108. doi: 10.1371/journal.pone.0137108.

73. Fang R. Critical roles of ASC inflammasomes in caspase-1 activation and host innate resistance to *Streptococcus pneumoniae* infection/ R. Fang, K. Tsuchiya, I. Kawamura et al// *J Immunol.* 2011 Nov 1;187(9):4890-9. doi: 10.4049/jimmunol.1100381.

74. Mansur D.S., Smith G.L., Ferguson B.J. Intracellular sensing of viral DNA by the innate immune system// *Microbes Infect.* 2014 Dec;16(12):1002-12. doi: 10.1016/j.micinf.2014.09.010.

75. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation// *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):805-20. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.

76. Koppe U. Streptococcus pneumoniae stimulates a STING- and IFN regulatory factor 3-dependent type I IFN production in macrophages, which regulates RANTES production in macrophages, cocultured alveolar epithelial cells, and mouse lungs/ U. Koppe, K. Högner, J.M. Doehn et al// *J Immunol.* 2012 Jan 15;188(2):811-7. doi: 10.4049/jimmunol.1004143.

77. LeMessurier K.S. Type I interferon protects against pneumococcal invasive disease by inhibiting bacterial transmigration across the lung/ K.S. LeMessurier, H. Häcker, L. Chi et al// *PLoS Pathog.* 2013;9(11):e1003727. doi: 10.1371/journal.ppat.1003727.

78. Parker D. Streptococcus pneumoniae DNA initiates type I interferon signaling in the respiratory tract/ D. Parker, F.J. Martin, G. Soong et al// *MBio.* 2011 May 17;2(3):e00016-11. doi: 10.1128/mBio.00016-11.

79. Palomo J., Dietrich D., Martin P. The interleukin (IL)-1 cytokine family--Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases// *Cytokine.* 2015 Nov;76(1):25-37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.017.

80. Абатуров А.Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта/ А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш // К., Приватна друкарня ФО-П Сторожук О.В., 2012. – 240 с.

81. Netea M.G. IL-1beta processing in host defense: beyond the inflammasomes/ M.G. Netea, A. Simon, F. van de Veerdonk et al// *PLoS Pathog.* 2010 Feb 26;6(2):e1000661. doi: 10.1371/journal.ppat.1000661.

82. Cayrol C., Girard J.P. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1// *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Jun 2;106(22):9021-6. doi: 10.1073/pnas.0812690106.

83. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway// *Sci Signal.* 2010 Jan 19;3(105):cm1. doi: 10.1126/scisignal.3105cm1.

84. Murugan V., Peck M.J. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease// *Exp Lung Res.* 2009 Aug;35(6):439-85. PMID: 19842832.

85. Dinarello CA. IL-1: discoveries, controversies and future directions// *Eur J Immunol*. 2010 Mar;40(3):599-606. doi: 10.1002/eji.201040319.
86. Chung Y. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling/ Y. Chung, S.H. Chang, G.J. Martinez et al// *Immunity*. 2009 Apr 17;30(4):576-87. doi: 10.1016/j.immuni.2009.02.007.
87. Lemon J.K., Miller M.R., Weiser J.N. Sensing of interleukin-1 cytokines during *Streptococcus pneumoniae* colonization contributes to macrophage recruitment and bacterial clearance// *Infect Immun*. 2015 Aug;83(8):3204-12. doi: 10.1128/IAI.00224-15.
88. Paterson G.K., Orihuela C.J. Pneumococci: immunology of the innate host response// *Respirology*. 2010 Oct;15(7):1057-63. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01814.x.
89. Yang H. Interleukin-1 promotes coagulation, which is necessary for protective immunity in the lung against *Streptococcus pneumoniae* infection/ H. Yang, H.J. Ko, J.Y. Yang et al// *J Infect Dis*. 2013 Jan 1;207(1):50-60. doi: 10.1093/infdis/jis651.
90. Arend W.P., Palmer G., Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines// *Immunol Rev*. 2008 Jun;223:20-38. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x.
91. Dinarello C.A. The many worlds of reducing interleukin-1// *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):1960-7. doi: 10.1002/art.21107.
92. Iovino F. Signalling or binding: the role of the platelet-activating factor receptor in invasive pneumococcal disease/ F. Iovino, M.C. Brouwer, D. et van de Beek al// *Cell Microbiol*. 2013 Jun;15(6):870-81. doi: 10.1111/cmi.12129.
93. Mook-Kanamori B.B. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis / Mook-Kanamori B.B., M. Geldhoff, Poll T. van der, D. van de Beek// *Clin Microbiol Rev*. 2011 Jul;24(3):557-91. doi: 10.1128/CMR.00008-11.
94. Rijneveld A.W. Improved host defense against pneumococcal pneumonia in platelet-activating factor receptor-deficient mice/ A.W. Rijneveld, S. Weijer, S. Florquin et al// *J Infect Dis*. 2004 Feb 15;189(4):711-6. doi: 10.1086/381392.
95. Werno A.M., Anderson T.P., Murdoch D.R. Association between pneumococcal load and disease severity in adults with pneumonia// *J Med Microbiol*. 2012 Aug;61(Pt 8):1129-35. doi: 10.1099/jmm.0.044107-0.

96. Xu Q. Trivalent pneumococcal protein recombinant vaccine protects against lethal *Streptococcus pneumoniae* pneumonia and correlates with phagocytosis by neutrophils during early pathogenesis/ Q. Xu, N. Surendran, D. Verhoeven et al// *Vaccine*. 2015 Feb 18;33(8):993-1000. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.014.

97. Koedel U. Role of Caspase-1 in experimental pneumococcal meningitis: Evidence from pharmacologic Caspase inhibition and Caspase-1-deficient mice/ U. Koedel, F. Winkler, B. Angele et al// *Ann Neurol*. 2002 Mar;51(3):319-29. doi: 10.1002/ana.10103.

98. Srivastava S., Salim N., Robertson M.J. Interleukin-18: biology and role in the immunotherapy of cancer// *Curr Med Chem*. 2010;17(29):3353-7. doi: 10.2174/092986710793176348.

99. Kuranaga N. Interleukin-18 protects splenectomized mice from lethal *Streptococcus pneumoniae* sepsis independent of interferon-gamma by inducing IgM production/ Kuranaga N., Kinoshita M., Kawabata T. et al// *J Infect Dis*. 2006 Oct 1;194(7):993-1002. doi: 10.1086/507428.

100. Lauw F.N. IL-18 improves the early antimicrobial host response to pneumococcal pneumonia/ F.N. Lauw, J. Branger, S. Florquin et al// *J Immunol*. 2002 Jan 1;168(1):372-8. doi: 10.4049/jimmunol.168.1.372.

101. Dinarello C.A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process// *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):447S-455S. PMID: 16470011.

102. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade// *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015 Oct;26(5):475-87. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004.

103. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease// *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Sep 4;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.

104. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease// *Nat Immunol*. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153.

105. Albrecht L.J. Lack of Proinflammatory Cytokine Interleukin-6 or Tumor Necrosis Factor Receptor-1 Results in a Failure of the Innate Immune Response after Bacterial Meningitis// Albrecht L.J., Tauber S.C., Merres J. et al// *Mediators Inflamm*. 2016;2016:7678542. doi: 10.1155/2016/7678542.

106. Rijneveld A.W. Roles of interleukin-6 and macrophage inflammatory protein-2 in pneumolysin-induced lung inflammation in mice/

A.W. Rijneveld, G.P. van den Dobbelsteen, S. Florquin et al// J Infect Dis. 2002 Jan 1;185(1):123-6. doi: 10.1086/338008.

107. van Der Poll T. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia/ T. van Der Poll, C. V. Keogh, X. Guirao, W. A. Buurman, M. Kopf, S. F. Lowry // J. Infect. Dis. 1997. 176, 439–444. doi: 10.1086/514062.

108. Rodriguez R. Hepcidin induction by pathogens and pathogen-derived molecules is strongly dependent on interleukin-6/ R. Rodriguez, C.L. Jung, V. Gabayan et al// Infect Immun. 2014 Feb;82(2):745-52. doi: 10.1128/IAI.00983-13.

109. Bode J.G. Hepatic acute phase proteins--regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF- κ B-dependent signaling/ J.G. Bode, U. Albrecht, D. Häussinger et al // Eur J Cell Biol. 2012 Jun-Jul;91(6-7):496-505. doi: 10.1016/j.ejcb.2011.09.008.

110. Nemeth E. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin/ E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan et al// J Clin Invest. 2004 May;113(9):1271-6. doi: 10.1172/JCI200420945.

111. Zhang X., Rovin B.H. Hepcidin expression by human monocytes in response to adhesion and pro-inflammatory cytokines// Biochim Biophys Acta. 2010 Dec;1800(12):1262-7. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.08.005.

112. Абагуров А.Е. Современные представления о гомеостазе железа у человека// Современная педиатрия. – 2007. - №1(14). – С. 105-112.

113. Cherayil B.J. Pathophysiology of Iron Homeostasis during Inflammatory States// J Pediatr. 2015 Oct;167(4 Suppl):S15-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.015.

114. Zhang X., Rovin B.H. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation// Biol Chem. 2013 Feb;394(2):231-8. doi: 10.1515/hsz-2012-0217.

115. Michels K. Hepcidin and Host Defense against Infectious Diseases/ K. Michels, E. Nemeth, T. Ganz, B. Mehrad// PLoS Pathog. 2015 Aug 20;11(8):e1004998. doi: 10.1371/journal.ppat.1004998.

116. Korn T. IL-17 and Th17 Cells/ T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, V.K. Kuchroo// Annu Rev Immunol. 2009;27:485-517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710.

117. Hoe E. Reduced IL-17A Secretion Is Associated with High Levels of Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage in Fijian Children/ E. Hoe, L.K. Boelsen, Z.Q. Toh et al// PLoS One. 2015 Jun 12;10(6):e0129199. doi: 10.1371/journal.pone.0129199.

118. Gu C., Wu L., Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling// Cytokine. 2013 Nov;64(2):477-85. doi: 10.1016/j.cyto.2013.07.022.

119. Lu Y.J. Interleukin-17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization/ Y.J. Lu, J. Gross, D. Bogaert et al// PLoS Pathog. 2008 Sep 19;4(9):e1000159. doi: 10.1371/journal.ppat.1000159.

120. Rathore J.S., Wang Y. Protective role of Th17 cells in pulmonary infection. Vaccine. 2016 Mar 18;34(13):1504-14. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.021.

121. Ma K., Zhang H., Baloch Z. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review// Int J Mol Sci. 2016 May 14;17(5). pii: E733. doi: 10.3390/ijms17050733.

122. Brenner D., Blaser H., Mak T.W. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die// Nat Rev Immunol. 2015 Jun;15(6):362-74. doi: 10.1038/nri3834.

123. Huang J. Structural basis of cell apoptosis and necrosis in TNFR signaling/ J. Huang, S. Yu, C. Ji, J. Li// Apoptosis. 2015 Feb;20(2):210-5. doi: 10.1007/s10495-014-1061-5.

124. Hatta M. Early production of tumor necrosis factor-alpha by Gr-1 cells and its role in the host defense to pneumococcal infection in lungs/ M. Hatta, N. Yamamoto, A. Miyazato et al// FEMS Immunol Med Microbiol. 2010 Mar;58(2):182-92. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00616.x.

125. van Der Poll T. Passive immunization against tumor necrosis factor-alpha impairs host defense during pneumococcal pneumonia in mice/ T. van Der Poll, C. V. Keogh, W. A. Buurman, S. F. Lowry // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. 155, 603–608. doi: 10.1164/ajrcm.155.2.9032201.

126. Kerr A.R. Role of inflammatory mediators in resistance and susceptibility to pneumococcal infection/ A.R. Kerr, J.J. Irvine, J.J. Search et al// Infect Immun. 2002 Mar;70(3):1547-57. doi: 10.1128/IAI.70.3.1547-1557.2002.

127. Jeong D.G. Difference in Resistance to Streptococcus pneumoni-

ae Infection in Mice/ D.G. Jeong, E.S. Jeong, J.H. Seo et al// *Lab Anim Res.* 2011 Jun;27(2):91-8. doi: 10.5625/lar.2011.27.2.91.

128. Jeong D.G. Tumor necrosis factor-alpha deficiency impairs host defense against *Streptococcus pneumoniae*/ D.G. Jeong, J.H. Seo, S.H. Heo et al// *Lab Anim Res.* 2015 Jun;31(2):78-85. doi: 10.5625/lar.2015.31.2.78.

129. Kadioglu A., Andrew P.W. The innate immune response to pneumococcal lung infection: the untold story// *Trends Immunol.* 2004 Mar;25(3):143-9. doi: 10.1016/j.it.2003.12.006.

130. Jones M.R. Lung NF-kappaB activation and neutrophil recruitment require IL-1 and TNF receptor signaling during pneumococcal pneumonia/ M.R. Jones, B.T. Simms, M.M. Lupa et al// *J Immunol.* 2005 Dec 1;175(11):7530-5. PMID: 16301661.

131. Rijneveld A.W. TNF-alpha compensates for the impaired host defense of IL-1 type I receptor-deficient mice during pneumococcal pneumonia/ A.W. Rijneveld, S. Florquin, J. Branger et al// *J Immunol.* 2001 Nov 1;167(9):5240-6. doi: 10.4049/jimmunol.167.9.5240.

132. Abdalla A.E. Interleukin-10 Family and Tuberculosis: An Old Story Renewed/ A.E. Abdalla, N. Lambert, X. Duan, J. Xie// *Int J Biol Sci.* 2016 Apr 27;12(6):710-7. doi: 10.7150/ijbs.13881.

133. Couper K.N., Blount D.G., Riley E.M. IL-10: the master regulator of immunity to infection// *J Immunol.* 2008 May 1;180(9):5771-7. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.

134. Wang E. Modulation of cytokines and chemokines, limited pulmonary vascular bed permeability, and prevention of septicemia and death with ceftriaxone and interleukin-10 in pneumococcal pneumonia/ E. Wang, M. Simard, N. Ouellet et al// *J Infect Dis.* 2000 Oct;182(4):1255-9. doi: 10.1086/315811.

135. Schaaf B.M. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism/ B.M. Schaaf, F. Boehmke, H. Esnaashari et al// *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Aug 15;168(4):476-80. doi: 10.1164/rccm.200210-1164OC.

136. Peñaloza H.F. Interleukin-10 plays a key role in the modulation of neutrophils recruitment and lung inflammation during infection by *Streptococcus pneumoniae*/ H.F. Peñaloza, P.A. Nieto, N. Muñoz-Durango et al// *Immunology.* 2015 Sep;146(1):100-12. doi: 10.1111/imm.12486.

137. Parker D. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway/ D. Parker, D. Ahn, T. Cohen, A. Prince// *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):19-53. doi: 10.1152/physrev.00009.2015.

138. Stanley S.A. The Type I IFN response to infection with *Mycobacterium tuberculosis* requires ESX-1-mediated secretion and contributes to pathogenesis/ S.A. Stanley, J.E. Johndrow, P. Manzanillo, J.S. Cox // *J Immunol*. 2007 Mar 1;178(5):3143-52. doi: 10.4049/jimmunol.178.5.3143.

139. Uematsu S., Akira S. Toll-like receptors and Type I interferons// *J Biol Chem*. 2007 May 25;282(21):15319-23. doi: 10.1074/jbc.R700009200.

140. Decker T., Müller M., Stockinger S. The yin and yang of type I interferon activity in bacterial infection// *Nat Rev Immunol*. 2005 Sep;5(9):675-87. doi:10.1038/nri1684.

141. Joyce E.A., Popper S.J., Falkow S. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal colonization induces type I interferons and interferon-induced gene expression// *BMC Genomics*. 2009 Aug 27;10:404. doi: 10.1186/1471-2164-10-404.

142. Samarajiwa S.A. INTERFEROME: the database of interferon regulated genes/ S.A. Samarajiwa, S. Forster, K. Auchettl, P.J. Hertzog// *Nucleic Acids Res*. 2009 Jan;37(Database issue):D852-7. doi: 10.1093/nar/gkn732.

143. Singh R. CCL5-independent helper T lymphocyte responses to immuno-dominant pneumococcal surface protein A epitopes/ R. Singh, S. Singh, D.E. Briles et al// *Vaccine*. 2012 Feb 1;30(6):1181-90. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.020.

144. Yamamoto K. Type I alveolar epithelial cells mount innate immune responses during pneumococcal pneumonia/ K. Yamamoto, J.D. Ferrari, Y. Cao et al// *J Immunol*. 2012 Sep 1;189(5):2450-9. doi: 10.4049/jimmunol.1200634.

145. Tian X. Poly I:C enhances susceptibility to secondary pulmonary infections by gram-positive bacteria/ X. Tian, F. Xu, W.Y. Lung et al// *PLoS One*. 2012;7(9):e41879. doi: 10.1371/journal.pone.0041879.

146. Hughes C.E. Development of primary invasive pneumococcal disease caused by serotype 1 pneumococci is driven by early increased type I interferon response in the lung/ C.E. Hughes, R.M. Harvey, C.D. Plumptre et al// *Infect Immun*. 2014 Sep;82(9):3919-26. doi: 10.1128/IAI.02067-14.

147. Blouin C.M., Lamaze C. Interferon gamma receptor: the beginning of the journey// *Front Immunol.* 2013 Sep 3;4:267. doi: 10.3389/fimmu.2013.00267.

148. Saha B. Gene modulation and immunoregulatory roles of interferon gamma/ B. Saha, S. Jyothi Prasanna, B. Chandrasekar, D. Nandi// *Cytokine.* 2010 Apr;50(1):1-14. doi: 10.1016/j.cyto.2009.11.021.

149. Yamada M. Interferon- γ production by neutrophils during bacterial pneumonia in mice/ M. Yamada, J.C. Gomez, P.E. Chugh et al// *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 May 15;183(10):1391-401. doi: 10.1164/rccm.201004-0592OC.

150. Gomez J.C. Mechanisms of interferon- γ production by neutrophils and its function during *Streptococcus pneumoniae* pneumonia/ J.C. Gomez, M. Yamada, J.R. Martin et al// *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015 Mar;52(3):349-64. doi: 10.1165/rcmb.2013-0316OC.

151. Sørensen O.E., Borregaard N. Neutrophil extracellular traps - the dark side of neutrophils// *J Clin Invest.* 2016 May 2;126(5):1612-20. doi: 10.1172/JCI84538.

152. von Köckritz-Blickwede M., Blodkamp S., Nizet V. Interaction of Bacterial Exotoxins with Neutrophil Extracellular Traps: Impact for the Infected Host// *Front Microbiol.* 2016 Mar 30;7:402. doi: 10.3389/fmicb.2016.00402.

153. Groom J.R., Luster A.D. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions// *Immunol Cell Biol.* 2011 Feb;89(2):207-15. doi: 10.1038/icb.2010.158.

154. Cole J.N., Nizet V. Bacterial Evasion of Host Antimicrobial Peptide Defenses// *Microbiol Spectr.* 2016 Feb;4(1). doi: 10.1128/microbiol-spec.VMBF-0006-2015.

155. LaRock C.N., Nizet V. Cationic antimicrobial peptide resistance mechanisms of streptococcal pathogens// *Biochim Biophys Acta.* 2015 Nov;1848(11 Pt B):3047-54. doi: 10.1016/j.bbamem.2015.02.010.

156. Salzman N.H. Paneth cell defensins and the regulation of the microbiome: Détente at mucosal surfaces. *Gut Microbes.* 2010 Nov-Dec; 1(6): 401–406.doi: 10.4161/gmic.1.6.1407.

157. Абатуров А.Е. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания /А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, И.Л. Высочина, Н.Ю. Завгородняя //Одесса: «Издательство ВМВ», 2011. - 266с.

158. Tai K.P. Microbicidal effects of α - and θ -defensins against antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*/ K.P. Tai, K. Kamdar, J. Yamaki et al// Innate Immun. 2015 January; 21(1): 17–29. doi:10.1177/175342591351478.

159. Scharf S. Streptococcus pneumoniae induces human β -defensin-2 and -3 in human lung epithelium/ S. Scharf, J. Zahlten, K. Szymanski et al// Exp Lung Res. 2012 Mar;38(2):100-10. doi: 10.3109/01902148.2011.652802.

160. Duan M. Distinct macrophage subpopulations characterize acute infection and chronic inflammatory lung disease/ M. Duan, W.C. Li, R. Vlahos et al// J Immunol. 2012 Jul 15;189(2):946-55. doi: 10.4049/jimmunol.1200660.

161. Menter T. Characterization of the inflammatory infiltrate in Streptococcus pneumoniae pneumonia in young and elderly patients/ T. Menter, C. Giefing-Kroell, B. Grubeck-Loebenstien, A. Tzankov// Pathobiology. 2014;81(3):160-7. doi: 10.1159/000360165.

162. Ellis G.T. TRAIL+ monocytes and monocyte-related cells cause lung damage and thereby increase susceptibility to influenza-Streptococcus pneumoniae coinfection/ G.T. Ellis, S. Davidson, S. Crotta et al// EMBO Rep. 2015 Sep;16(9):1203-18. doi: 10.15252/embr.201540473.

163. Guilliams M. Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF/ M. Guilliams, I. De Kleer, S. Henri et al// J Exp Med. 2013 Sep 23;210(10):1977-92. doi: 10.1084/jem.20131199.

164. Jakubzick C. Minimal differentiation of classical monocytes as they survey steady-state tissues and transport antigen to lymph nodes/ C. Jakubzick, E.L. Gautier, S.L. Gibbings et al// Immunity. 2013 Sep 19;39(3):599-610. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.007.

165. Janssen W.J. Fas determines differential fates of resident and recruited macrophages during resolution of acute lung injury/ W.J. Janssen, L. Barthel, A. Muldrow et al// Am J Respir Crit Care Med. 2011 Sep 1;184(5):547-60. doi: 10.1164/rccm.201011-1891OC.

166. Jenkins S.J. Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation/ S.J. Jenkins, D. Ruckerl, P.C. Cook et al// Science. 2011 Jun 10;332(6035):1284-8. doi: 10.1126/science.1204351.

167. Arora M. LPS-induced CD11b+Gr1(int)F4/80+ regulatory myeloid cells suppress allergen-induced airway inflammation/ M. Arora, S.L. Poe, A. Ray, P. Ray// *Int Immunopharmacol*. 2011 Jul;11(7):827-32. doi: 10.1016/j.intimp.2011.01.034.

168. Bedoret D. Lung interstitial macrophages alter dendritic cell functions to prevent airway allergy in mice/ D. Bedoret, H. Wallemacq, T. Marichal et al// *J Clin Invest*. 2009 Dec;119(12):3723-38. doi: 10.1172/JCI39717.

169. Martin T.R., Frevert C.W. Innate immunity in the lungs// *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(5):403-11. doi: 10.1513/pats.200508-090JS.

170. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation// *Nat Rev Immunol*. 2008 Dec;8(12):958-69. doi: 10.1038/nri2448.

171. Murphy J. The prolonged life-span of alveolar macrophages/ J. Murphy, R. Summer, A.A. Wilson et al// *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008 Apr;38(4):380-5. doi: 10.1165/rcmb.2007-0224RC.

172. Aggarwal N.R., King L.S., D'Alessio F.R. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution// *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Apr 15;306(8):L709-25. doi: 10.1152/ajplung.00341.2013.

173. Patel B., Gupta N., Ahsan F. Particle engineering to enhance or lessen particle uptake by alveolar macrophages and to influence the therapeutic outcome// *Eur J Pharm Biopharm*. 2015 Jan;89:163-74. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.12.001.

174. Marriott H.M. Contrasting roles for reactive oxygen species and nitric oxide in the innate response to pulmonary infection with *Streptococcus pneumoniae*/ H.M. Marriott, P.G. Hellewell, M.K. Whyte, D.H. Dockrell// *Vaccine*. 2007 Mar 22;25(13):2485-90. doi:10.1016/j.vaccine.2006.09.024.

175. Okumura C.Y., Nizet V. Subterfuge and sabotage: evasion of host innate defenses by invasive gram-positive bacterial pathogens/ *Annu Rev Microbiol*. 2014;68:439-58. doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155711.

176. Yesilkaya H. *Streptococcus pneumoniae* and reactive oxygen species: an unusual approach to living with radicals/ H. Yesilkaya, V.F. Andisi, P.W. Andrew, J.J. Bijlsma// *Trends Microbiol*. 2013 Apr;21(4):187-95. doi: 10.1016/j.tim.2013.01.004.

177. Knapp S. Alveolar macrophages have a protective antiinflammatory role during murine pneumococcal pneumonia/ S. Knapp, J.C. Leemans, S. Florquin et al// *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):171-9. doi: 10.1164/rccm.200207-698OC.

178. Aberdein J.D. Alveolar macrophages in pulmonary host defence the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing/ J.D. Aberdein, J. Cole, M.A. Bewley et al// *Clin Exp Immunol*. 2013 Nov;174(2):193-202. doi: 10.1111/cei.12170.

179. Marriott H.M. Interleukin-1 β regulates CXCL8 release and influences disease outcome in response to *Streptococcus pneumoniae*, defining intercellular cooperation between pulmonary epithelial cells and macrophages/ H.M. Marriott, K.A. Gascoyne, R. Gowda et al// *Infect Immun*. 2012 Mar;80(3):1140-9. doi: 10.1128/IAI.05697-11.

180. Yamamoto K. Roles of lung epithelium in neutrophil recruitment during pneumococcal pneumonia/ K. Yamamoto, A.N. Ahyi, Z.A. Pepper-Cunningham et al// *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014 Feb;50(2):253-62. doi: 10.1165/rcmb.2013-0114OC.

181. Dallaire F. Microbiological and inflammatory factors associated with the development of pneumococcal pneumonia/ F. Dallaire, N. Ouellet, Y. Bergeron et al// *J Infect Dis*. 2001 Aug 1;184(3):292-300. doi: 10.1086/322021.

182. Timár C.I., Lőrincz A.M., Ligeti E. Changing world of neutrophils// *Pflugers Arch*. 2013 Nov;465(11):1521-33. doi: 10.1007/s00424-013-1285-1.

183. Simell B. Aging reduces the functionality of anti-pneumococcal antibodies and the killing of *Streptococcus pneumoniae* by neutrophil phagocytosis/ B. Simell, A. Vuorela, N. Ekström et al// *Vaccine*. 2011 Feb 24;29(10):1929-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.121.

184. Dockrell D.H., Whyte M.K., Mitchell T.J. Pneumococcal pneumonia: mechanisms of infection and resolution// *Chest*. 2012 Aug;142(2):482-91. doi: 10.1378/chest.12-0210.

185. Marks M. Influence of neutropenia on the course of serotype 8 pneumococcal pneumonia in mice/ M. Marks, T. Burns, M. Abadi et al// *Infect Immun*. 2007 Apr;75(4):1586-97. doi: 10.1128/IAI.01579-06.

186. Robb C.T. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation/ C.T. Robb, K.H. Regan, D.A. Dorward, A.G. Rossi// *Semin Immunopathol*. 2016 Apr 27. doi: 10.1007/s00281-016-0560-6.

187. Wilson R. Protection against *Streptococcus pneumoniae* lung infection after nasopharyngeal colonization requires both humoral and cellular immune responses/ R. Wilson, J.M. Cohen, R.J. Jose et al// *Mucosal Immunol.* 2015 May;8(3):627-39. doi: 10.1038/mi.2014.95.

188. Wright A.K. Experimental human pneumococcal carriage augments IL-17A-dependent T-cell defence of the lung/ A.K. Wright, M. Bangert, J.F. Gritzfeld et al// *PLoS Pathog.* 2013 Mar;9(3):e1003274. doi: 10.1371/journal.ppat.1003274.

189. Wang W. Interleukin 17A promotes pneumococcal clearance by recruiting neutrophils and inducing apoptosis through a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism in acute otitis media/ W. Wang, A. Zhou, X. Zhang et al// *Infect Immun.* 2014 Jun;82(6):2368-77. doi: 10.1128/IAI.00006-14.

190. Kim B.J. Interleukin-23 (IL-23) deficiency disrupts Th17 and Th1-related defenses against *Streptococcus pneumoniae* infection/ B.J. Kim, S. Lee, R.E. Berg et al// *Cytokine.* 2013 Oct;64(1):375-81. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.013.

191. Zhang Q. Characterisation of regulatory T cells in nasal associated lymphoid tissue in children: relationships with pneumococcal colonization/ Q. Zhang, S.C. Leong, P.S. McNamara et al// *PLoS Pathog.* 2011 Aug;7(8):e1002175. doi: 10.1371/journal.ppat.1002175.

192. Pido-Lopez J. Acquisition of pneumococci specific effector and regulatory Cd4+ T cells localising within human upper respiratory-tract mucosal lymphoid tissue/ J. Pido-Lopez, W.W. Kwok, T.J. Mitchell et al// *PLoS Pathog.* 2011 Dec;7(12):e1002396. doi: 10.1371/journal.ppat.1002396.

193. Zheng S.G. Regulatory T cells vs Th17: differentiation of Th17 versus Treg, are the mutually exclusive?// *Am J Clin Exp Immunol.* 2013 Feb 27;2(1):94-106. PMID: 23885327.

194. Marriott H.M. A decoy receptor 3 analogue reduces localised defects in phagocyte function in pneumococcal pneumonia / H.M. Marriott, M. Daigneault, A.A. Thompson et al// *Thorax.* 2012 Nov;67(11):985-92. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201591.

195. Gonçalves M.T., Mitchell T.J., Lord J.M. Immune ageing and susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*// *Biogerontology.* 2015 Oct 15. doi: 10.1007/s10522-015-9614-8.

196. Lundgren A. Characterization of Th17 responses to *Streptococcus pneumoniae* in humans: comparisons between adults and children in a developed and a developing country/ A. Lundgren, T.R. Bhuiyan, D. Novak et al// *Vaccine*. 2012 Jun 6;30(26):3897-907. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.082.

197. Sharma S.K. CD4+ T-cell responses among adults and young children in response to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* vaccine candidate protein antigens/ S.K. Sharma, D. Roumanes, A. Almudevar et al// *Vaccine*. 2013 Jun 26;31(30):3090-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.060.

198. Sharma S.K., Casey J.R., Pichichero M.E. Reduced memory CD4+ T-cell generation in the circulation of young children may contribute to the otitis-prone condition// *J Infect Dis*. 2011 Aug 15;204(4):645-53. doi: 10.1093/infdis/jir340.

199. Gray C. Activation of memory Th17 cells by domain 4 pneumolysin in human nasopharynx-associated lymphoid tissue and its association with pneumococcal carriage/ C. Gray, M.S. Ahmed, A. Mubarak et al// *Mucosal Immunol*. 2014 May;7(3):705-17. doi: 10.1038/mi.2013.89.

200. Mureithi M.W. T cell memory response to pneumococcal protein antigens in an area of high pneumococcal carriage and disease/ M.W. Mureithi, A. Finn, M.O. Ota et al// *J Infect Dis*. 2009 Sep 1;200(5):783-93. doi: 10.1086/605023.

201. Trzcinski K. Antibodies to conserved pneumococcal antigens correlate with, but are not required for, protection against pneumococcal colonization induced by prior exposure in a mouse model/ K. Trzcinski, C. Thompson, R. Malley, M. Lipsitch// *Infect Immun*. 2005 Oct;73(10):7043-6. doi: 10.1128/IAI.73.10.7043-7046.2005.

202. Wang Y. Cross-protective mucosal immunity mediated by memory Th17 cells against *Streptococcus pneumoniae* lung infection/ Y. Wang, B. Jiang, Y. Guo et al// *Mucosal Immunol*. 2016 Apr 27. doi: 10.1038/mi.2016.41.

203. Zhang Q. Low CD4 T cell immunity to pneumolysin is associated with nasopharyngeal carriage of pneumococci in children/ Q. Zhang, L. Bagrade, J. Bernatoniene et al// *J Infect Dis*. 2007 Apr 15;195(8):1194-202. doi: 10.1086/512617.

204. Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development// *J Mol Med (Berl)*. 2010 Feb;88(2):135-42. doi: 10.1007/s00109-009-0579-4.

ГЛАВА 9

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА РАЛИЧНЫХ ФОРМ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

С клинической точки зрения различают **инвазивные и неинвазивные формы пневмококковой инфекции**. К инвазивным относят заболевания, при которых пневмококк обнаруживается в стерильных в норме локусах – ликворе, крови, плевральной, перикардальной, синовиальной жидкости. Наиболее частыми формами инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) в детском возрасте являются пневмония, менингит и скрытая бактериемия. Реже пневмококки становятся причиной эндокардита, перитонита, остеомиелита, септического артрит. К неинвазивным формам пневмококковой инфекции относят локально-очаговые поражения, такие как острый средний отит и риносинусит.

9.1. Носительство *Streptococcus pneumoniae*

Учитывая, что колонизация носоглотки пневмококками играет ключевую роль в возникновении инфекций и циркуляции возбудителя в обществе, особенности носительства пневмококков заслуживают отдельного рассмотрения. Частота выявления **носоглоточного носительства *S.pneumoniae*** зависит от возраста и окружения ребенка [1,2]. Колонизация слизистых оболочек *S.pneumoniae* может начинаться с первых дней жизни. В возрасте 2 месяцев пневмококк обнаруживается в носоглотке 15% детей из развитых стран и 60% детей в развивающихся странах [3]. Пик носительства *S.pneumoniae* приходится на возраст 2-3 года [4, 5, 6]. Причины снижения частоты колонизации слизистой носоглотки пневмококком с возрастом неясны, но из-

вестно, что определенную роль играет формирование приобретенного иммунитета к этому возбудителю [7, 8, 9].

По данным Л.И.Чернышовой и соавт. (2014) общая частота носительства пневмококка среди детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет в Украине составила 50,4%: у «домашних» детей – 37,3%, у детей, посещающих дошкольные учебные заведения дневного пребывания – 60,9%, у детей из учреждений с круглосуточным пребыванием – 95,6% [10].

Длительность носительства зависит от возраста (чем младше, тем дольше) и серотипа пневмококка, но может быть связана и с дополнительными факторами, такими как антибиотикотерапия, иммунный статус ребенка и коморбидные состояния. У взрослых пневмококки элиминируются со слизистых оболочек в течение 2-4 недель, у детей – в среднем через 30 дней (но могут сохраняться до 3 месяцев и более), у детей первого года жизни – в среднем через 4 месяца [11, 12, 13].

У детей во всем мире, независимо от географического положения, чаще всего в носоглотке выявляют серотипы 6А, 6В, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F [14]. Они могут колонизировать слизистые оболочки очень рано и персистировать на них длительное время. После 2-х лет снижается не только частота пневмококкового носительства, но и доля «детских» серотипов в его структуре. В отличие от «детских», такие серотипы как 1, 5, 7F и 12 колонизируют слизистую носоглотки нечасто и непродолжительно. Тем не менее, и эти серотипы могут стать причиной инфекций и даже эпидемических вспышек [14, 15].

Хотя в большинстве случаев носительство пневмококков не приводит к развитию заболевания, а инвазивным пневмококковым инфекциям обычно предшествует колонизация слизистой оболочки носоглотки новым серотипом [13, 16, 17]. Но при этом острый средний отит может развиваться в любое время, независимо от длительности предшествующего носительства вызвавшего его серотипа [18].

Способность пневмококков длительно персистировать на слизистой оболочке респираторного тракта имеет важное значение в формировании их множественной устойчивости к антибактериальным препаратам [19]. Применение антибиотиков сопровождается развитием антибиотикорезистентности у части пневмококков, колонизирующих носоглотку. В исследовании Arason V.A. et al. (1996) было показано, что после лечения отита триметоприм/сульфаметоксазолом устойчивые к нему штаммы *S.pneumoniae* обнаруживали в носоглотке 23% пациентов на 6-й день после окончания лечения и 33% на 40-й день. В то же время пенициллинорезистентными оказались пневмококки 26% и 43% детей соответственно [20].

Таким образом, применение антибиотиков (особенно частое и/или бесконтрольное) является важным фактором селекции мультирезистентных пневмококков. Поэтому, во-первых, при недавнем лечении антибиотиками всегда имеется вероятность того, что новый эпизод инфекции будет вызван более устойчивыми микроорганизмами [21]. А во-вторых, повышается риск распространения антибиотикорезистентных штаммов в детских и других коллективах [22, 23, 24].

После начала вакцинации ПКВ7 наблюдалось существенное снижение частоты колонизации носоглотки «вакцинными» серотипами пневмококка, но при этом увеличилась частота выделения серотипов, не входящих в состав вакцины [25]. В одном исследовании было показано, что среди вакцинированных ПКВ7 детей у 25% в носоглотке обнаруживались устойчивые к антибиотикам серотипы, в том числе 19А и 35В, которые редко встречались до введения вакцинации. С переходом на применение 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) частота носительства серотипов 19А и 7F, также как и других «вакцинных» серотипов, снизилась [26].

9.2. Бактериемия и «скрытая» бактериемия

Незаподозренная или «скрытая» бактериемия у детей 3-36 месяцев с лихорадкой без признаков токсикоза или локальной инфекции имеет место в 3-5% случаев. Диагноз устанавливается по результатам посева крови на стерильность. *S. pneumoniae* является причиной «скрытой» бактериемии в 80-90% случаев [27, 28]. Как правило, при «скрытой» пневмококковой бактериемии отмечается высокая лихорадка (более 39°C). Чем выше температура тела, тем более вероятно наличие бактериемии. Возраст заболевших чаще всего составляет 6-24 месяца. У детей с лихорадкой, вызванной «скрытой» бактериемией, можно выявить некоторые отклонения в активности, характере плача, цвете кожи и уровне гидратации, но эти изменения неспецифичны [28, 29]. Также бактериемия может сопровождаться изменением лабораторных показателей (лейкоцитоз свыше 15 Г/л, абсолютное количество нейтрофилов выше 5 Г/л, повышение СОЭ или уровня прокальцитонина), однако все они имеют недостаточную надежность [30]. Эти тесты лучше использовать в качестве отрицательного предиктора: при уровне лейкоцитов в кровименее 10 Г/л, нормальном абсолютном количестве нейтрофилов, нормальном уровне СОЭ с вероятностью около 99% можно утверждать, что лихорадка без явного очага у ребенка не связана с бактериемией.

Клиническое значение «скрытой» бактериемии состоит в том, что при отсутствии лечения она может стать началом серьезной бактериальной инфекции. Лишь у одной трети детей со «скрытой» бактериемией наблюдается спонтанное разрешение симптомов, в остальных случаях – заболевание прогрессирует [31]. Признаками формирования новых очагов инфекции у ребенка с бактериемией, не получавшего антибиотиков, являются нарастание лихорадки и лейкоцитоза [32]. Менингит, пневмония, флегмоны, периорбитальный целлюлит и ОСО – наиболее распространенные очаги.

Диагноз «скрытой» бактериемии устанавливается на основании наличия у ребенка младше 3 лет лихорадки, выделения *S. pneumoniae* или другого возбудителя из крови при отсутствии очагов инфекции. В Украине, также как и в других странах постсоветского пространства, такой диагноз практически никогда не ставится, так как, во-первых, не используется клиническое понятие «лихорадка без явного очага инфекции», а во-вторых, отсутствует практика микробиологического исследования крови у всех лихорадящих детей младшего возраста, имеющих повышенный риск бактериальной инфекции (если забор крови и производят, то обычно уже после начала антибактериальной терапии).

Под лихорадкой без явного очага инфекции подразумевают лихорадку, длительностью до 1 недели, когда по данным анамнеза и клинического обследования не удастся установить ее причину. Гемокультура и полное обследование на сепсис показаны всем детям до 2 месяцев, детям с симптомами токсикоза и детям, у которых имеется умеренное или тяжелое нарушение общего состояния (например, по Йельской шкале – Yale Acute Illness Observation Scales). Этим же детям показано и незамедлительное назначение антибактериальной терапии (сразу после забора материала для бактериологического исследования). Токсикоз как клинический синдром определяется сочетанием летаргии с (1) гипоперфузией, выявляемой по увеличению времени наполнения капилляров, или (2) цианозом или другими признаками респираторного дистресса. В случаях, когда у ребенка с лихорадкой без явного очага инфекции старше 3 месяцев нет признаков токсикоза и общее состояние не нарушено, проводятся общеклинические исследования и вопрос о назначении антибиотиков решается в соответствии с полученными результатами [33].

9.3. Пневмококковый сепсис с пурпурой

Сепсис, характеризующийся гипотензией и пурпурой, напоминающей таковую при менингококцемии, был описан у пациентов с подтвержденной пневмококкемией. В большинстве случаев сепсис развивался у детей с серповидно-клеточной анемией, а также асплениями другой этиологии, реже – при иммунодефицитах, и в совсем редких случаях – у в остальном здоровых детей. В отличие от менингококков пневмококки не вырабатывают эндотоксин. В качестве потенциального фактора повреждения сосудов был предложен пневмококковый аутолизин. Инъекции фрагментов гликан-тейхоевой кислоты, входящей в состав клеточной стенки пневмококков, вызывали развитие пурпуры у обезьян и мышей [34, 35]. Предполагается также васкулитный механизм развития острого геморрагического отека при пневмококковом сепсисе [36].

9.4. Менингит

Менингит развивается гораздо реже таких ИПИ, как пневмония и бактериемия, но летальность при этом заболевании достаточно высока (от 6% до 54%), а стойкие неврологические осложнения, в т.ч. глухоту, могут иметь до 50% перенесших его детей [37, 38]. В станах, где введена массовая вакцинация против Hib-инфекции и менингококка группы C, пневмококк является ведущим возбудителем гнойных менингитов. В Украине пневмококковые менингиты у детей по частоте занимают второе место после менингококковых (соответственно 35,3% и 41,17%). Заболеваемость пневмококковым менингитом среди детей до 5 лет в Европе составляет от 1 до 8 случаев на 100 000 нас., в Украине 6,27-11,3 случаев на 100 000 детей [39].

Симптомы пневмококкового менингита традиционны: летаргия/нарушения сознания, ригидность затылочных мышц, выбухание родничка, отказ от еды, рвота, лихорадка и др. [40].

В 20% случаев симптомы появляются остро, у остальных могут развиваться постепенно в течение нескольких дней [41]. Судороги отмечаются примерно у четверти пациентов, нарушения сознания – у 11%, септический шок – у 16% больных [42].

Микроскопия и культуральное исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) позволяют выявить возбудителя примерно у 70% детей, не получавших антимикробной терапии [37]. Такие методы детекции антигенов, как латекс-агглютинация и ПЦР, более чувствительны и помогают идентифицировать бактериальный патоген даже в тех случаях, когда до люмбальной пункции ребенку был введен антибиотик [43].

Недавние исследования показали, что риск наличия пневмококкового менингита низок, если у пациента *отсутствуют*:

- 1) грам-положительные микроорганизмы в СМЖ;
- 2) плеоцитоз более 1000 кл/мкл;
- 3) уровень белка в СМЖ более 80 мг/дл;
- 4) нейтрофилез в периферической крови (более 10 Г/л);
- 5) судороги до или во время настоящего заболевания [44].

При пневмококковом менингите нередко в клинической практике наблюдают ситуацию, когда лихорадка длится более 10 дней или же вновь появляется после небольшого афебрильного периода [41]. При этом повторная люмбальная пункция демонстрирует положительную динамику, т.е. выявляется лишь минимальный плеоцитоз. В таких ситуациях альтернативным диагнозом может быть нозокомиальная инфекция, чаще всего вирусная инфекция, флебит, инфекция мочевыводящих путей, а также медикаментозная лихорадка. Иногда причиной рецидивирующей лихорадки становятся осложнения пневмококковой инфекции, такие как субдуральный выпот, пневмония, осложненная плевритом, эндокардит или перикардит [45]. Кроме того, возврат лихорадки может наблюдаться после отмены дексаметазона [46, 47]. Рецидив менингита у пациентов с длительной или рецидивирующей лихорадкой при условии положительной ди-

намики со стороны показателей микроскопии ликвора – крайне редкое явление [45]. Также нет никаких данных о повышенной летальности или более высокой частоте осложнений у детей с рецидивирующей или длительной лихорадкой [48].

Долгосрочными осложнениями пневмококковых менингитов являются тяжелая потеря слуха, судороги, трудности в обучении, ментальные расстройства, параличи [42]. Смертность и частота развития осложнений при пневмококковом менингите выше, чем при менингите, вызванном *N. meningitidis* или *H. influenza* типа В [49, 50]. Наиболее высокие показатели смертности наблюдаются у детей первого года жизни [51]. Препаратами неблагоприятного исхода заболевания являются низкий уровень лейкоцитов (менее 5 Г/л) в периферической крови и невысокий плеоцитоз (менее 1000 кл/мкл) при первичном исследовании, низкий уровень глюкозы в СМЖ (менее 1,11 ммоль/л) [52], высокая концентрация белка в СМЖ (более 250 мг/дл) [53]. Замедленная санация ликвора на фоне антибактериальной терапии ассоциируется с повышенной частотой развития тугоухости как осложнения менингита.

У детей с кохлеарными имплантами пневмококковый менингит развивается в 30 раз чаще, чем у здоровых детей. Риск наиболее высок в первые 24 месяца после имплантации, а также при использовании имплантов с позиционером [54, 55].

9.5. Пневмония

Четко определить особенности течения пневмококковой пневмонии у детей сложно, так как надежно идентифицировать возбудителя удастся лишь в случаях пневмонии с бактериемией или эмпиемой. Тем не менее, не вызывает сомнений, что крупозная (долевая) пневмония является классическим легочным заболеванием, вызванным пневмококковой инфекцией. Это подтверждает и тот факт, что у детей, вакцинированных ПКВ7,

заболеваемость крупозной пневмонией сократилась на 63% в сравнении с невакцинированными детьми.

Высокая лихорадка (более 40°C), слабость, продуктивный кашель, одышка и боль в груди – наиболее характерные симптомы крупозной пневмонии. Лихорадка и кашель отмечаются у 90% и 70% больных соответственно. Нередко пациенты жалуются на сильные боли в животе (при локализации процесса в нижних долях, особенно слева), боль в грудной клетке возникает у 10-50% больных [56]. У детей раннего возраста могут отмечаться менингеальные симптомы (при наличии апикальных инфильтратов).

Для пневмококковой пневмонии характерны высокий лейкоцитоз, высокий уровень СРБ и формирование легочных инфильтратов [57]. Тем не менее, исследования показывают, что рентгенологическая картина при доказанной пневмококковой этиологии пневмонии может быть различной: от массивных долевого инфильтратов до умеренных интерстициальных и перихилярных изменений. В структуре пневмоний, сопровождающихся образованием легочных инфильтратов, пневмококк является лидирующим патогеном [58]. При пневмониях, рентгенологически проявляющихся мелкоочаговой инфильтрацией, интерстициальными и перихилярными изменениями, роль пневмококка неясна. Сообщалось лишь о снижении частоты госпитализаций, связанных с такими пневмониями, у детей, вакцинированных ПКВ7 [59].

Пневмония с бактериемией обычно протекает более тяжело, чем небактериемическая, и чаще сопровождается образованием долевого инфильтратов. Плевральный выпот отмечается у 40% пациентов с пневмококковой пневмонией, но лишь в 10% случаев количество жидкости существенно, у 2% больных развивается эмпиема плевры [60]. Даже относительно небольшое количество плеврального выпота может быть причиной затяжной лихорадки, длящейся иногда до 3 недель [56]. В ряде ис-

следований указывается, что *S.pneumoniae* является наиболее частой причиной эмпиемы плевры у детей [61]. Чаще всего при эмпиеме обнаруживали серотипы 1, 19А, а 3 [62].

Идентификация возбудителя у детей с пневмонией остается сложной задачей, и в рутинной практике не требуется. Гемокультура при пневмококковой пневмонии дает положительный результат не более чем в 10% случаев [63]. Полезным в диагностике пневмококковой пневмонии может быть определение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина в крови.

Сегодня уровень смертности от пневмонии в развитых странах крайне низок (<1%) и долгосрочные осложнения встречаются редко [64]. Однако в последнее время увеличилась частота случаев гемолитико-уремического синдрома (ГУС), ассоциированного с пневмококковой пневмонией и бактериемией. В период между 1997 и 2009 годами в Северной Америке зарегистрировано 37 случаев этого осложнения [65]. У большинства этих пациентов была тяжелая пневмония с бактериемией, половина из них нуждались в интубации трахеи, механической вентиляции легких или видеоассистированной торакоскопической хирургии. В 92% случаев развития ГУС выделяли серотипы, включенные позднее в ПКВ13, из них половина случаев приходилась на серотип 19А [66].

9.6. Острый средний отит

Острый средний отит (ОСО) представляет собой остро развившееся воспаление в полости среднего уха. Чаще всего ОСО является следствием вирусной инфекции верхних дыхательных путей [67, 68], которая сопровождается воспалением/дисфункцией евстахиевых труб с созданием отрицательного давления в среднем ухе, что способствует продвижению секрета, содержащего вирусы и/или бактерии из носоглотки в барабанную полость.

При использовании комплексных и чувствительных микробиологических тестов, возбудители ОСО (бактерии и/или вирусы) в экссудате среднего уха обнаруживаются в 96% случаев. При этом приблизительно в 66% случаев выявляют бактерии и вирусы, в 27% – только бактерии и в 4% случаев – только вирусы [69, 70].

На долю *S. pneumoniae* приходится от 55% до 60% случаев ОСО. При этом из экссудата среднего уха выделяют всего несколько серотипов пневмококка – в порядке убывания частоты: 19F, 23, 14, 6B и 3. Все эти серотипы (кроме 3) были включены в 7-валентную пневмококковую вакцину. Вторым по значимости патогеном является нетипируемая *Haemophilus influenzae* (25-40%), третьим – *Moraxella catarrhalis* (2-15%). *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А) «ответственен» менее чем за 5% случаев ОСО.

Каких-либо клинических особенностей течения ОСО в зависимости от вида возбудителя не выявлено. Одно время считалось, что для пневмококкового отита характерно более тяжелое течение и более частое развитие перфорации барабанной перепонки, однако дальнейшие исследования показали, что клинических различий между отитами, вызванными *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, нет [71]. Также буллезный мирингит первоначально ассоциировали с инфекцией *Mycoplasma pneumoniae*. Однако позднее было показано, что в 97% случаев в экссудате среднего уха при данном виде ОСО определяются бактериальные патогены (преимущественно *S. pneumoniae*) [72]. С другой стороны, при ОСО, ассоциированном с гнойным конъюнктивитом, с большой долей вероятности можно предположить, что возбудителем является нетипируемая *H. influenzae* [73, 74].

Не зависимо от вида патогена, вызвавшего ОСО, его клинические проявления включают неспецифические симптомы (лихорадку, раздражительность, головную боль, апатию, снижение аппетита, иногда – рвоту и диарею) и признаки воспаления в ухе

(боль или дискомфорт в ухе, оторею, снижение слуха, головокружение, шум в ушах). Развитию ОСО, как правило, предшествуют симптомы инфекции верхних дыхательных путей (насморк, кашель). Лихорадка – частый признак ОСО, но не обязательный для диагноза. Иногда ОСО может протекать бессимптомно.

Отоскопическая диагностика ОСО предусматривает выявление симптомов острого воспаления и наличия экссудата в среднем ухе. Наилучшим предиктором ОСО является комбинация таких признаков как матовость, выбухание барабанной перепонки и нарушение ее подвижности [75]. При этом ограничение подвижности барабанной перепонки – наиболее чувствительный (95%) и специфичный (85%) признак. Матовость барабанной перепонки как предиктор ОСО также имеет достаточно высокую чувствительность (~74%) и специфичность (~93%). Выбухание барабанной перепонки – высоко специфичный симптом (~97%), но менее чувствительный (~51%). Геморрагический, значительно или умеренно красный цвет барабанной перепонки также указывает на наличие ОСО, а вот легкое покраснение и инъекция сосудов в области тимпанической мембраны диагностического значения при ОСО не имеют.

В исследовании D. McCormick et al. (2000) было показано, что выбухание барабанной перепонки (рис. 11) четко ассоциируется с наличием бактериального патогена в полости среднего уха (с или без вирусной инфекции) [76].

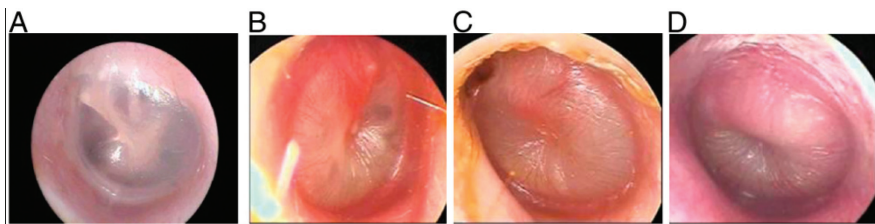


Рис. 11. А – нормальная барабанная перепонка, В – легкое выбухание, С – умеренное выбухание, D – выраженное выбухание (фото Alejandro Hoberman, MD).

В 2013 году Американская ассоциация педиатрии пересмотрела критерии диагностики ОСО. Согласно предыдущим рекомендациям (2004) диагноз ОСО устанавливался на основании наличия 3 групп симптомов и признаков: 1) острого начала заболевания; 2) наличия экссудата в среднем ухе; 3) наличия воспаления в среднем ухе [77]. Недостатком этих рекомендаций была некоторая их размытость, из-за чего под определение ОСО могли попадать случаи экссудативного отита, а кроме того диагноз ОСО мог быть установлен без отоскопии. Новые, более четкие рекомендации по диагностике ОСО (2013) выглядят следующим образом [69]:

Диагноз ОСО следует ставить детям, у которых наблюдается взбухание барабанной перепонки от умеренного до тяжелого или новый эпизод отореи, не связанной с острым наружным отитом (качество доказательств: степень В, уровень доказательности: рекомендация).

Диагноз ОСО следует ставить детям, у которых наблюдается легкое взбухание барабанной перепонки и недавнее начало (менее 48 часов назад) боли в ухе (у детей, которые еще не разговаривают – дергание, потирание уха и др.) или интенсивная эритема барабанной перепонки (качество доказательств: степень С, уровень доказательности: рекомендация).

НЕ следует ставить диагноз ОСО детям, у которых нет экссудата в среднем ухе (по данным пневматической отоскопии и/или тимпанометрии) (качество доказательств: степень В, уровень доказательности: рекомендация).

Верификация возбудителя при ОСО предусматривает посев отделяемого из среднего уха. Но в рутинной практике необходимости в этом нет. Тимпаноцентез с последующим микробиологическим исследованием аспирата может быть полезным при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии, у иммунокомпрометированных пациентов и при развитии осложнений. Возбудители, вызвавшие ОСО, как правило, обнаруживаются и

в носоглотке пациентов [78]. С другой стороны, среди того многообразия патогенов, которые колонизируют носоглотку, далеко не все являются причиной ОСО. Поэтому микробиологическое исследование мазков из носоглотки не слишком информативно для определения этиологии ОСО, но может быть полезным инструментом для мониторинга чувствительности патогенов к антибиотикам. В то же время было показано, что если в посевах из носоглотки возбудитель присутствует в большом количестве (более 50% КОЕ), то вероятность выделения его из экссудата среднего уха достаточно высока [79].

9.7. Риносинусит

В большинстве случаев риносинуситы вызваны вирусной инфекцией. Но в 2-10% случаев ОРВИ осложняются бактериальным риносинуситом. *S. pneumoniae* является ведущим патогеном, который выделяют при острых бактериальных риносинуситах у детей (35-42% случаев) [80].

Согласно принятому в Украине Унифицированному клиническому протоколу первичной, вторичной и третичной медицинской помощи при остром риносинусите (приказ МЗ Украины № 85 от 11.02.2016) данная патология у детей диагностируется по наличию внезапно появившихся 2 или более следующих симптомов:

- заложенность/обструкция/отек носа;
- прозрачные выделения из носа;
- кашель (днем и ночью); продолжающихся в течение не более 12 недель.

Признаками, указывающими на бактериальную этиологию риносинусита, являются (рекомендации IDSA, 2012):

- 1) персистирование симптомов инфекции верхних дыхательных путей (в т.ч. заложенности носа, насморка, кашля) более 10 дней (сильная рекомендация, доказательства среднего/низкого качества);

- 2) «двухфазное» течение инфекции верхних дыхательных путей, когда после первоначального улучшения, на 5-7-й день болезни усиливаются симптомы риносинусита и/или рецидивирует лихорадка (сильная рекомендация, доказательства среднего/низкого качества);
- 3) острое начало заболевания с лихорадкой более 38°C, гнойными выделениями из носа и другими респираторными симптомами в течение 3-х последовательных дней (сильная рекомендация, доказательства среднего/низкого качества) [81].

К дополнительным критериям диагностики бактериального риносинусита относят наличие лицевой боли или боли в области верхней челюсти на стороне поражения, болезненность при пальпации или перкуссии над лобными или верхнечелюстными пазухами, локальность симптоматики, периорбитальный отек (при этмоидите). Часто выделения из носа приобретают неприятный запах [82]. Лихорадка – не обязательный признак при бактериальном риносинусите. Чаще она встречается у детей младшего возраста. Среди подростков с бактериальным синуситом лихорадка наблюдается примерно в 2-5% случаев. Клинические проявления часто зависят от возраста и связаны с созревaniem околоносовых пазух. У детей младше 5 лет чаще вовлекаются верхнечелюстные пазухи и решетчатый лабиринт. Лобные пазухи заканчивают формироваться ближе к пубертатному периоду.

Предположение о бактериальной этиологии риносинусита и, соответственно, решение о необходимости антибактериальной терапии базируется в основном на клинических данных, так как ни лабораторные методы (общий анализ крови и др.), ни методы визуализации (рентгенологическое обследование, КТ околоносовых пазух) не позволяют отличить вирусный риносинусит от бактериального [81].

Выделение пневмококка из отделяемого носовых ходов пациентов с симптомами бактериального риносинусита обычно

подтверждает его роль в развитии данного эпизода. Но в рутинной практике необходимости в такого рода микробиологических исследованиях нет. Посевы отделяемого из носоглотки могут быть полезны для мониторинга чувствительности патогенов к антибиотикам, а также в случаях риносинусита, не отвечающего на стандартную терапию или часто рецидивирующего, при распространении инфекции за пределы околоносовых пазух, у пациентов с тяжелым иммунодефицитом и при внутрибольничной инфекции.

9.8. Гнойный бактериальный конъюнктивит

Гнойный бактериальный конъюнктивит обычно вызывают некапсулированные штаммы *S. pneumoniae*. В одном исследовании было показано, что на долю пневмококка приходится около 49% гнойных конъюнктивитов у детей. Высказывалось предположение, что некоторые штаммы пневмококков имеют тропность к конъюктиве и являются высоко контагиозными в условиях скученности в детских коллективах [83]. Клинически пневмококковый конъюнктивит характеризуется вовлечением обоих глаз с обильными гнойными выделениями, что отличает его от вирусных конъюнктивитов [84, 85, 86]. В то же время, сочетание конъюнктивита и острого среднего отита (так называемый «конъюнктивит-отит синдром»), почти всегда связан с инфекцией нетипируемой *H. influenzae* [87].

9.9. Инфекции костей и суставов

Септический артрит, вызванный *S. pneumoniae*, встречается относительно редко – от 2,2% до 9,7% случаев [88, 89]. Чаще всего поражаются коленные и голеностопные суставы. Обычно выявляют отечность, болезненность и гипертермию в области пораженного сустава. Для пневмококкового артрита характерен

высокий лейкоцитоз (в среднем 20,6 Г/л), СОЭ более 90 мм/ч и высокий уровень С-реактивного белка (более 100 мг/л) [90]. В большинстве случаев пневмококк может быть выделен из синовиальной жидкости и крови пациентов [89]. При отсутствии сопутствующих заболеваний или сепсиса исход заболевания благоприятный.

9.10. Инфекции мягких тканей

S. pneumoniae редко обнаруживают при инфекциях мягких тканей, но иногда он может стать причиной такой серьезной инфекции, как фациальный целлюлит. Воспаление подкожной клетчатки в области лица было описано у ранее здоровых детей с пневмококковой бактериемией или локальными пневмококковыми инфекциями [91]. Иногда у пациентов с пневмококковым риносинуситом инфекция может распространяться в глазницу, приводя к орбитальному целлюлиту или абсцессу, проявляющимся экзофтальмом и офтальмоплегией [92]. Пневмококковые инфекции мягких тканей чаще всего возникают у детей младше 3 лет и характеризуются наличием лихорадки и лейкоцитоза (более 15 Г/л), а также положительными культурами крови.

В целом, при своевременной и адекватной терапии пациенты обычно выздоравливают [93], но при наличии сопутствующей патологии (системная красная волчанка, ВИЧ-инфекция) или лечении кортикостероидами, пневмококковый целлюлит может протекать тяжело и с осложнениями.

9.11. Перитонит

Первичный перитонит, когда возбудитель попадает в брюшную полость гематогенным или лимфогенным путем – довольно редкое заболевание, на долю которого приходится не более 17% всех случаев перитонита. Пневмококк является основным воз-

будителем при первичном перитоните, ответственным за 38% случаев заболевания [94].

Первичный пневмококковый перитонит следует рассматривать при дифференциальной диагностике острого абдоминального синдрома [95], особенно у детей с нефротическим синдромом, иммунокомпрометированных и с серповидно-клеточной анемией [94]. Предполагается, что вначале пневмококк колонизирует слизистую оболочку промежности, а затем через фаллопиевы трубы попадает в брюшную полость. Это вполне согласуется с наблюдением, что в 87% случаев пневмококковый перитонит возникает у лиц женского пола [96, 97]. Чаще всего заболевание возникает у детей в возрасте 4-10 лет [96] и характеризуется диффузной болью в животе, лихорадкой, рвотой и диареей. Болезненность в животе может быть максимальной в правом нижнем квадранте, что может привести к ошибочному диагнозу острого аппендицита. Хотя иногда пневмококк выделяют как основной патоген при аппендикулярном перитоните.

Диагностика первичного пневмококкового перитонита включает микробиологическое исследование крови, перитонеальной жидкости и мазков из влагалища. Некоторым пациентам может потребоваться лапаротомия или лапароскопии для исключения других патологических процессов, таких как аппендицит или tuboовариальный абсцесс [97]. Исход заболевания благоприятный, если лечение начато своевременно (в течение первой недели от начала болезни) [96].

9.12. Эндокардит

Сочетание пневмококкового менингита, пневмонии и эндокардита, известное также как «австрийский синдром» было описано более 100 лет назад У. Ослером. В настоящее время эта триада встречается крайне редко, и на долю пневмококка при-

ходится менее 3% эндокардитов [98, 99]. Тем не менее, случаи пневмококкового эндокардита, в том числе вызванные пенициллин-резистентными штаммами, были представлены в обзоре 2001 года [100]. Чаще всего сообщалось о вовлечении аортального и митрального клапанов, при этом у большинства пациентов имелись врожденные пороки сердца.

Благоприятный прогноз при пневмококковом эндокардите возможен при комбинации медикаментозных и хирургических вмешательств [101].

9.13. Перикардит

В доантибиотическую эру перикардит был относительно частым осложнением крупозной пневмонии, а пневмококк был самым частым возбудителем при гнойных перикардитах у детей. С началом применения антибиотиков роль пневмококка в этиологии перикардитов снизилась с 51% до 9% случаев. Пневмококковый перикардит главным образом встречается у взрослых. В детском возрасте такая инфекция может развиваться лишь у иммунокомпрометированных пациентов [102].

Литература

1. Hendley J.O. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families, part I. Carriage rates and distribution of types/ J.O.Hendley, M.A.Sande, P.M.Stewart et al. // J Infect Dis 1975;132:55–61.
2. Lopez B. Epidemiological study of *Streptococcus pneumoniae* carriers in healthy primary-school children/ B. Lopez, M.D.Cima, F.Vazquez et al. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:771–6. doi: 10.1007/s100960050399.
3. Aniansson G. Nasopharyngeal colonization during the first year of life/ G.Aniansson, B.Alm, B.Andersson et al. // J Infect Dis 1992; 165 (Suppl.1): S38–42.
4. Dagan R. Nasopharyngeal colonization in Southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation

to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines/ R.Dagan, R.Melamed, M.Muallem et al. // J Infect Dis 1996; 174:1352–5. doi: 10.1093/infdis/174.6.1352.

5. Gray B.M. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: the effects of season and age on pneumococcal acquisition and carriage in the first 24 months of life/ B.M.Gray, M.E.Turner, H.C.Dillon Jr. // Am J Epidemiol 1982; 116:692–703.

6. Henderson F.W. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care/ F.W.Henderson, P.H.Gilligan, K.Wait et al. // J Infect Dis 1988; 157:256–63.

7. Dagan R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus/ R.Dagan, N.Givon-Lavi, D.Fraser et al. // J Infect Dis 2005; 192:367–76. doi: 10.1086/431679.

8. Rapola S. Anti-PsaA and the risk of pneumococcal AOM and carriage. S.Rapola, V.Jantti, M.Eerola et al. Vaccine 2003; 21:3608–13. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00409-2.

9. Simell B. Pneumococcal carriage and otitis media induce salivary antibodies to pneumococcal surface adhesin A, pneumolysin, and pneumococcal surface protein A in children/ B.Simell, M.Korkeila, H.Pursiainen et al. // J Infect Dis 2001; 183:887–96. doi: 10.1086/319246.

10. Чернишова Л. І. Розподіл серотипів *Streptococcus pneumoniae* при назофарингеальному носійстві у здорових дітей віком від 6 місяців до 5 років в Україні / Л. І. Чернишова, А. М. Гільфанова, А. В. Бондаренко, С. А. Якимович, О. В. Рабош, В. В. Яновська, Т. Г. Глушкевич // Современная педиатрия. - 2014. - № 4. - С. 77-83. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2014_4_20.

11. Dagan R. Reduction of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* after administration of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine to toddlers attending day care centers/ R.Dagan, N.Givon-Lavi, O.Zamir et al. // J Infect Dis 2002;185:927–36. doi: 10.1086/339525.

12. Ekdahl K. Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project/ K.Ekdahl, I.Ahlinder, H.B.Hansson et al. // Clin Infect Dis 1997; 25:1113–17. doi: 10.1086/516103.

13. Gray B.M. Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: antibody to types 3, 6, 14, and 23 in the first two years of life/ B.M.Gray, H.C.Dillon Jr. // J Infect Dis 1988; 158:948–55.

14. Dagan R. An outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 in a closed community in southern Israel/ R.Dagan, S.Gradstein, I.Belmaker et al. // Clin Infect Dis 2000; 30:319–21. doi: 10.1086/313645.

15. Bradley J.S. Pediatric pneumococcal bone and joint infections. The Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Study Group (PMPSSG)/ J.S.Bradley, S.L.Kaplan, T.Q.Tan et al.// Pediatrics 1998; 102:1376–82. doi: 10.1542/peds.102.6.1376.

16. Faden H. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. Tonawanda/Williams-ville Pediatrics. H.Faden, L.Duffy, R.Wasielewski et al.// J Infect Dis 1997;175:1440–5. doi: 10.1086/516477.

17. Gray B.M. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life/ B.M.Gray, G.M.Converse 3rd, H.C.Dillon Jr. // J Infect Dis 1980; 142:923–33.

18. Syrjanen R.K. Pneumococcal acute otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage/ R.K.Syrjanen, K.J.Auranen, T.M.Leino et al.// Pediatr Infect Dis J 2005; 24:801–6. doi: 10.1097/01.inf.0000178072.83531.4f.

19. Jacobs M.R. Increasing antibiotic resistance among otitis media pathogens and their susceptibility to oral agents based on pharmacodynamics parameters // Pediatr Infect Dis J 2000; 19:S47–55; discussion S55–6. doi: 10.1097/00006454-200005001-00008.

20. Arason V.A. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study/ V.A.Arason, K.G.Kristinsson, J.A.Sigurdsson et al. // BMJ 1996; 313:387–91.

21. Dagan R. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients/ R.Dagan, E.Leibovitz, D.Greenberg et al.// Pediatr Infect Dis J 1998;17:880–5. doi: 10.1097/00006454-199810000-00006.

22. Dagan R. Nasopharyngeal colonization in Southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines/

R.Dagan, R.Melamed, M.Muallem et al. // J Infect Dis 1996; 174:1352–5. doi: 10.1093/infdis/174.6.1352.

23. Ghaffar F. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*/ F.Ghaffar, I.R.Friedland, G.H.McCracken Jr.// Pediatr Infect Dis J 1999;18:638–46.

24. Yagupsky P. Acquisition, carriage, and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel/ P.Yagupsky, N.Porat, D.Fraser et al.// J Infect Dis 1998;177:1003–12. doi: 10.1086/515239.

25. Huang S.S. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004/ S.S.Huang, R.Platt, S.L.Rifas-Shiman et al.// Pediatrics 2005;116:e408–13. doi: 10.1542/peds.2004-2338.

26. Loughlin A.M. Impact of PCV13 vaccine on pneumococcal carriage in Massachusetts children/ A.M.Loughlin, K.Hsu, A.Silverio et al.// Poster 176, ISPPD 8, Iguazu Falls, Brazil. 2012.

27. Alpern E.R. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome/ E.R.Alpern, E.A.Alessandrini, L.M.Bell et al.// Pediatrics 2000; 106:505–11. doi: 10.1542/peds.106.3.505.

28. Wong W.Y. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination/ W.Y.Wong, G.D.Overturf, D.R.Powars// Clin Infect Dis 1992; 14:1124–36.

29. McCarthy P.L. Further definition of history and observation variables in assessing febrile children/ P.L.McCarthy, J.F.Jekel, C.A.Stashwick et al.// Pediatrics 1981;67:687–93.

30. Andreola B. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department/ B.Andreola, S.Bressan, S.Callegaro et al.// Pediatr Infect Dis J 2007; 26:672–7. doi:10.1097/INF.0b013e31806215e3.

31. Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children/ J.O. Klein// Rev Infect Dis 1981;3:246–53.

32. Bachur R. Reevaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia/ R.Bachur, M.B.Harper// Pediatrics 2000;105:502–9.

33. Hymes SR Fever Without a Focus // Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/970788>.

34. Chen F.M. Geocoding and linking data from population-based surveillance and the US census to evaluate the impact of median household income on the epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections/ F.M.Chen, R.F.Breiman, M.Farley et al.// Am J Epidemiol 1998;148:1212–18.

35. Hawley H.B. Disseminated intravascular coagulopathy during experimental pneumococcal sepsis: studies in normal and asplenic rhesus monkeys/ H.B.Hawley, T.Yamada, D.F.Mosher et al.// J Med Primatol 1977;6:203–18.

36. Morrison R.R. Acute hemorrhagic edema of infancy associated with pneumococcal bacteremia/ R.R.Morrison, F.T.Saulsbury// Pediatr Infect Dis J 1999;18:832–3.

37. Greenwood B. The epidemiology of pneumococcal infection in children in the developing world/ B.Greenwood// Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1999;354:777–85.

38. Peltola H. Burden of meningitis and other severe bacterial infections of children in Africa: implications for prevention/ H.Peltola// Clin Infect Dis 2001; 32:64–75. doi: 10.1086/317534.

39. Чернишова Л.І. Пневмококові захворювання – проблема, що має рішення / Л.І.Чернишова // Здоровье ребенка 3(46)/2013: 107-110.

40. Weber M.W. Clinical predictors of bacterial meningitis in infants and young children in The Gambia. M.W.Weber, J.Herman, S.Jaffar et al.// Trop Med Int Health 2002;7:722–31. doi: 10.1046/j.1365-3156.2002.00926.

41. Bonsu B.K. Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis/ B.K.Bonsu, M.B.Harper// Clin Infect Dis 2001;32:566–72. doi: 10.1086/318700.

42. Arditi M. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use/ M.Arditi, E.O.Mason Jr, J.S.Bradley et al.// Pediatrics 1998;102:1087–97.

43. Kennedy W.A. Incidence of bacterial meningitis in Asia using enhanced CSF testing: polymerase chain reaction, latex agglutination and culture/ W.A.Kennedy, S.J.Chang, K.Purdy et al.// Epidemiol Infect 2007;135:1217–26. doi: 10.1017/S0950268806007734.

44. Nigrovic L.E. Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics/ L.E.Nigrovic, N.Kuppermann, C.G.Macias et al.// JAMA 2007;297:52–60. doi: 10.1001/jama.297.1.52.

45. Daoud A.S. Prolonged and secondary fever in childhood bacterial meningitis/ A.S.Daoud, M.Zaki, Q.A. al-Saleh// Eur J Pediatr 1989;149:114–16.

46. Pichard E. Rebound fever in bacterial meningitis: role of dexamethasone dosage/ E.Pichard, D.Gillis, M.Aker et al.// Isr J Med Sci 1994; 30:408–11.

47. Prober C.G. The role of steroids in the management of children with bacterial meningitis/ C.G.Prober// Pediatrics 1995;95:29–31.

48. Esterle T.M. Concerns of secondary fever in *Streptococcus pneumoniae* meningitis in an era of increasing antibiotic resistance/ T.M.Esterle, K.M.Edwards// Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:552–4.

49. Kaplan S.L. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis/ S.L.Kaplan// Infect Dis Clin North Am 1999;13:579–94, vi–vii.

50. Neuman H.B. Bacterial meningitis in childhood at the Children's Hospital of Pittsburgh: 1988-1998/ H.B.Neuman, E.R.Wald// Clin Pediatr (Phila) 2001;40:595–600. doi: 10.1177/000992280104001102.

51. Schuchat A. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team/ A.Schuchat, K.Robinson, J.D.Wenger et al.// N Engl J Med 1997;337:970–6. doi: 10.1056/NEJM199710023371404.

52. Fortnum H.M. Hearing impairment after bacterial meningitis: a review/ H.M.Fortnum// Arch Dis Child 1992;67:1128–33.

53. Kornelisse R.F. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome/ R.F.Kornelisse, C.M.Westerbeek, A.B.Spoor et al.// Clin Infect Dis 1995;21:1390–7.

54. Biernath K.R. Bacterial meningitis among children with cochlear implants beyond 24 months after implantation/ K.R.Biernath, J.Reefhuis, C.G.Whitney et al.// Pediatrics 2006;117:284–9. doi: 10.1542/peds.2005-0824.

55. Reefhuis J. Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants/ J.Reefhuis, M.A.Honein, C.G.Whitney et al.// N Engl J Med 2003;349:435–45. doi: 10.1056/NEJMoa031101.

56. Tan T.Q. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*/ T.Q.Tan, E.O.Mason Jr, W.J.Barson et al.// Pediatrics 1998;102:1369–75.

57. Juven T. Clinical profile of serologically diagnosed pneumococcal pneumonia/ T.Juven, J.Mertsola, P.Toikka et al.// Pediatr Infect Dis J 2001;20:1028–33.

58. Madhi S. Epidemiology, diagnosis and treatment of serious pneumococcal infections in children from pneumococcal vaccines. In: Siber GR, Klugman KP, Makela PH, editors/ S.Madhi, S.I.Pelton// The impact of conjugate vaccine. Washington, DC: ASM Press; 2008. p. 95–108.

59. Madhi S.A. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus/ S.A.Madhi, H.Ludewick, L.Kuwanda et al.// J Infect Dis 2006;193:1236–43. doi: 10.1086/503053.

60. Light R.W. Parapneumonic effusions/ R.W.Light, W.M.Girard, S.G.Jenkinson et al.// Am J Med 1980;69:507–12.

61. Byington C.L. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations/ C.L.Byington, L.Y.Spencer, T.A.Johnson et al.// Clin Infect Dis 2002; 34:434–40. doi: 10.1086/338460.

62. Byington C.L. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema/ C.L.Byington, K.Korgenski, J.Daly et al.// Pediatr Infect Dis J 2006; 25:250–4. doi: 10.1097/01.inf.0000202137.37642.ab.

63. Waterer G.W. The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia/ G.W.Waterer, S.G.Jennings, R.G.Wunderink// Chest 1999; 116:1278–81.

64. Kaplan S.L. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infections in children/ S.L.Kaplan, E.O.Mason Jr, E.Wald et al.// Pediatr Infect Dis J 2002;21:141–7. doi: 10.1097/00006454-200202000-00011.

65. Banerjee R. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic-uremic syndrome among children in North America. Emerging Infections Network Hemolytic-Uremic Syndrome Study Group/ R.Banerjee, A.L.Hersh, J.Newland et al.// Pediatr Infect Dis J 2011;30:736–9. doi: 10.1097/INF.0b013e3182191c58.

66. Lee C.S. Invasive pneumococcal pneumonia is the major cause of paediatric haemolytic-uraemic syndrome in Taiwan/ C.S.Lee,

M.J.Chen, Y.H.Chiou et al.// Nephrology (Carlton) 2012;17:48–52. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01500.x.

67. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases / [edited by] James D. Cherry, Gail J. Demmler-Harrison, Sheldon L. Kaplan, Peter Hotez, William J. Steinbach.—Seventh edition. – Elsevier, 2014. –p. 209-232.

68. Chonmaitree T. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children/ T.Chonmaitree, K.Revai, J.J.Grady et al.// Clin Infect Dis. 2008; 46(6):815–823. doi: 10.1086/528685.

69. Lieberthal A.S. The diagnosis and management of acute otitis media/ A.S.Lieberthal, A.E.Carroll, T.Chonmaitree et al.// Pediatrics. 2013 Mar. 131 (3):e964-99. doi: 10.1542/peds.2012-3488.

70. Bluestone C.D. Microbiology. In: Bluestone CD, Klein JO, eds. Otitis Media in Infants and Children. 4th ed./ C.D.Bluestone, J.O.Klein// Hamilton,Canada: BCDecker; 2007:101–126.

71. Leibovitz E. Can acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* be distinguished from that caused by *Streptococcus pneumoniae*?/ E.Leibovitz, R.Satran, L.Piglansky et al.// Pediatr Infect Dis J. 2003;22(6):509–515. doi: 10.1097/01.inf.0000069759.79176.e1.

72. Palmu A.A. Bacterial etiology of acute myringitis in children less than two years of age/ A.A.Palmu, M.J.Kotikoski, T.H.Kaijalainen, H.J.Puhakka// Pediatr Infect Dis J. 2001;20(6):607–611. doi: 10.1097/00006454-200106000-00012.

73. Bingen E. Epidemiologic study of conjunctivitis-otitis syndrome/ E.Bingen, R.Cohen, N.Jourenkova, P.Gehanno// Pediatr Infect Dis J. 2005;24(8):731–732.

74. Barkai G. Potential contribution by nontypable *Haemophilus influenzae* in protracted and recurrent acute otitis media/ G.Barkai, E.Leibovitz, N.Givon-Lavi, R.Dagan// Pediatr Infect Dis J. 2009;28(6):466–471.doi: 10.1097/INF.0b013e3181950c74.

75. Karma P.H. Otoscopic diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media. I. The value of different otoscopic findings/ P.H.Karma, M.A.Penttilä, M.M.Sipilä, M.J.Kataja// Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1989;17(1):37–49.

76. McCormick D.P. Otitis media: can clinical findings predict bacterial or viral etiology?/ D.P.McCormick, E.Lim-Melia, K.Saeed, CD.Baldwin, T.Chonmaitree// PediatrInfectDis J. 2000;19(3):256–258. doi: 10.1097/00006454-200003000-00019.

77. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media// Pediatrics. 2004;113(5): 1451–1465.

78. Faden H.Changes in nasopharyngeal flora during otitis media of childhood/ H.Faden, J.Stanievich, L.Brodsky et al.// *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:623–6.

79. Long S.S. Nasopharyngeal flora and acute otitis media/ S.S.Long, F.M.Henretig, M.J.Teter et al.// *Infect Immun*1983;41:987–91.

80. Wald E.R. Diagnosis and management of sinusitis in children/ E.R.Wald// *Semin Pediatr Infect Dis* 1998;9:4–11.

81. Chow A.W. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults/ A.W.Chow, M.S.Benninger, I.Brook et al.// *Clin Infect Dis*. 2012 Apr; 54 (8): e72-e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.

82. Isaacson G. Sinusitis in childhood/ G.Isaacson// *Pediatr Clin North Am* 1996;43:1297–318.

83. Buck J.M. A community outbreak of conjunctivitis caused by nontypeable *Streptococcus pneumoniae* in Minnesota/ J.M.Buck, C.Lexau, M.Shapiro et al.// *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:906–11. doi:10.1097/01.inf.0000238143.96607.ec.

84. Block S.L. Increasing bacterial resistance in pediatric acute conjunctivitis (1997-1998)/ S.L.Block, J.Hedrick, R.Tyler et al.// *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1650–4.

85. Wald E.R. Conjunctivitis in infants and children/ Wald E.R.// *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:S17–20.

86. Weiss A. Acute conjunctivitis in childhood/ A.Weiss, J.H.Brinser, V.Nazar-Stewart// *J Pediatr* 1993;122:10–14.

87. Bodor F.F. Conjunctivitis-otitis syndrome/ F.F.Bodor // *Pediatrics* 1982;69: 695–8.

88. Hadari I. Pneumococcal osteomyelitis: an unusual cluster of case/ I.Hadari, R.Dagan, A.Gedalia et al.// *Clin Pediatr (Phila)* 1985;24:143–5.

89. Ryan M.J. Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period/ M.J.Ryan, R.Kavanagh, P.G.Wall et al.// *Br J Rheumatol* 1997;36:370–3.

90. Ispahani P. Septic arthritis due to *Streptococcus pneumoniae* in Nottingham, United Kingdom, 1985-1998/ P.Ispahani, V.C.Weston, D.P.Turner et al.// *Clin Infect Dis* 1999; 29:1450–4. doi: 10.1086/313526.

91. DiNubile M.J. Pneumococcal soft-tissue infections: possible association with connective tissue diseases/ M.J.DiNubile, M.A.Albornoz, R.J.Stumacher et al.// J Infect Dis 1991;163:897–900.
92. Shapiro E.D. Periorbital cellulitis and paranasal sinusitis: a reappraisal/ E.D.Shapiro, E.R.Wald, B.A.Brozanski// Pediatr Infect Dis 1982;1:91–4.
93. Givner L.B. Pneumococcal facial cellulitis in children/ L.B.Givner, E.O.Mason Jr, W.J.Barson et al.// Pediatrics 2000;106:E61. doi: 10.1542/peds.106.5.e61
94. Gorenssek M.J. Peritonitis in children with nephrotic syndrome/ M.J.Gorenssek, M.H.Lebel, J.D.Nelson// Pediatrics 1988;81:849–56.
95. Freij B.J. Primary peritonitis in previously healthy children/ B.J.Freij, T.P.Votteler, G.H.McCracken Jr// Am J Dis Child 1984;138:1058–61.
96. Sen S. Primary peritonitis in children/ S.Sen, M.K.Lalitha, A.S.Fenn et al.// Ann Trop Paediatr 1983;3:53–6.
97. Sirotnak A.P. Tuboovarian abscess and peritonitis caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 in young girls/ A.P. Sirotnak, S.C.Eppes, J.D.Klein// Clin Infect Dis 1996;22:993–6. doi: 10.1093/clinids/22.6.993.
98. Jackson M.A. Pneumococcal endocarditis in children/ M.A.Jackson, J.Rutledge// Pediatr Infect Dis 1982;1:120–2.
99. Taylor S.N. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection/ S.N.Taylor, C.V.Sanders// Am J Med 1999;107:12S–27S. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00103-5.
100. Siegel M. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* endocarditis: a case report and review/ M.Siegel, J.Timpone// Clin Infect Dis 2001;32:972–4. doi: 10.1086/319341.
101. Choi M. Pneumococcal endocarditis in infants and children/ M.Choi, T.L.Mailman// Pediatr Infect Dis J 2004;23:166–71. doi: 10.1097/01.inf.0000109290.91866.93.
102. Perez Retortillo J.A. Pneumococcal pericarditis with cardiac tamponade in a patient with chronic graft-versus-host disease/ J.A.Perez Retortillo, F.Marco, C.Richard et al.// Bone Marrow Transplant 1998;21:299–300.

ГЛАВА 10

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

10.1. Антибактериальная терапия пневмококковой инфекции

В большинстве случаев **антибактериальная терапия при пневмококковой инфекции** носит эмпирический характер и учитывает возможность наличия других патогенов и их чувствительность к противомикробным препаратам. Ключом к успешной антибактериальной терапии пневмококковых заболеваний является достижение концентрации препарата в пораженном органе, в несколько раз превышающей минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) для данного патогена. Дозы, режимы и МИК для различных антибиотиков, используемых для лечения пневмококковых инфекций, представлены в таблице 7.

Таблица 7

Режимы дозирования антибактериальных препаратов,
применяющихся при пневмококковых инфекциях
и чувствительность к ним пневмококков [20]

Препараты	Подростки		Дети		Контроль- ная точка чувстви- тельности (мг/мл)	Процент чувстви- тельных штам- мов*
	Суточная доза	Частота введе- ния (раз в сут.)	Суточная доза	Частота введе- ния (раз в сут.)		
Парентеральные препараты для лечения менингита						
Бензилпени- циллин	24 млн ЕД	6-8	300-400 тыс./кг	4-6	≤ 0,06	63,5
Ампициллин	12 г	6	300 мг/кг	4	пеницил- лин ≤ 0,06	68,3
Цефтриаксон	4 г	1-2	100 мг/кг	1-2	≤ 0,5	82,2-86,2
Цефотаксим	8-12 г	4-6	225-300 мг/кг	4-6	≤ 0,5	87,4

Препараты	Подростки		Дети		Контроль- ная точка чувстви- тельности (мг/мл)	Процент чувстви- тельных штам- мов*
	Суточная доза	Частота введе- ния (раз в сут.)	Суточная доза	Частота введе- ния (раз в сут.)		
Цефепим	6 г	3	150 мг/кг	3	≤ 0,5	85,3
Меропенем	6 г	3	120 мг/кг	3	≤ 0,25	78,1-93,9
Ванкомицин	30-60 мг/ кг	3-4	60 мг/кг	4	≤ 1	100
Рифампин	600 мг	1	20 мг/кг	1	≤ 1	99,9
Хлорамфе- никол	4-6 г	4	75-100 мг\кг	4	≤ 4	88,1
Парентеральные препараты для неменингеальных инфекций						
Бензилпе- нициллин (обычные дозы)	12 млн ЕД	6	250-400 мг/кг	4-6	≤ 2	92,6
Бензилпени- циллин (вы- сокие дозы)	18-24 млн ЕД	6	400 мг/кг	4-6	≤ 4	99,7 [#]
Ампициллин	4-8 г	4	50-100 мг/кг	4	пеницил- лин ≤ 2	92,6
Цефтриаксон	1-2 г	1	50-75 мг/ кг	1-2	≤ 1	95,2
Цефотаксим	3 г	3	75-100 мг/кг	3-4	≤ 1	95,1-96,5
Цефуроксим натрия	2,25 г	3	50-100 мг/кг	3-4	≤ 0,5	75,3
Цефепим	2 г	2	100 мг/кг	2	≤ 1	96,5
Меропенем	1,5-3 г	3	60-120 мг/кг	3	≤ 0,25	78,1-93,9
Имипенем	1-2 г	3-4	60 мг/кг	4	≤ 0,12	92,4-96,3
Эртапенем	1 г	1	30 мг/кг	2	≤ 1	93,2-93,3
Ванкомицин	2 г	2-4	40-45 мг/ кг	3-4	≤ 1	100

Продолжение табл. 7

Препараты	Подростки		Дети		Контроль- ная точка чувстви- тельности (мг/мл)	Процент чувстви- тельных штам- мов*
	Суточная доза	Частота введе- ния (раз в сут.)	Суточная доза	Частота введе- ния (раз в сут.)		
Оральные препараты						
Феноксими- тил-пеницил- лин	1-2 г	3-4	25-50 мг/ кг	3-4	≤ 0,06	63,5
Амоксицил- лин (обыч- ные дозы)	1,5 г	2-3	45 мг/кг	2-3	≤ 2	84-92,2
Амоксицил- лин-клавула- нат (обычные дозы)	1,5г/ 250мг	2-3	45/6,4 мг/ кг	2-3	≤ 2	84-93,6
Амоксицил- лин (высокие дозы)	6 г	2-3	90 мг/кг	2-3	≤ 4	86-92,2
Амоксицил- лин-клавула- нат (высокие дозы)	4 г/ 250 мг	2	90/6,4 мг/ кг	2-3	≤ 4	86-93,6
Цефаклор	750-1500 мг	3	20-40 мг/ кг	3	≤ 0,5	60,2
Цефуросим аксетил	500-1000 мг	2	20-30 мг/ кг	2	≤ 1	68-78,2
Цефиксим	400 мг	1-2	8 мг/кг	1-2	≤ 1	68,3
Доксициклин	200 мг – 1й день, затем – 100 мг	1	Не применяется		≤ 0,25	71,3
Ко- тримоксазол	320/1600 мг	2	8/40 мг	2	≤0,5/9,5	56-69
Эритроми- цин	1-2 г	4	30-50 мг/ кг	4	≤ 0,25	70,9

Препараты	Подростки		Дети		Контроль- ная точка чувстви- тельности (мг/мл)	Процент чувстви- тельных штам- мов*
	Суточная доза	Частота введе- ния (раз в сут.)	Суточная доза	Частота введе- ния (раз в сут.)		
Препараты для орального и парентерального применения						
Азитроми- цин	500 мг – 1й день, затем – 250-500 мг	1	10 мг/кг – 1й день, затем – 5-10 мг/кг	1	≤ 0,25	55-65,5
Кларитроми- цин	500-750 мг	1-2	15 мг/кг	2	≤ 0,25	71,1
Левифлокса- цин	500-750 мг	1	Не применяется		≤ 2	99,2
Моксифлок- сацин	400 мг	1	Не применяется		≤ 1	99,6
Клиндами- цин	600-1200 мг	4	16-40 мг/ кг	4	≤ 0,25	66,7
Линезолид	1200 мг	2	30 мг/кг	3	≤ 2	100

Примечание:

* сводные данные США и международных исследований

включая чувствительные и промежуточно резистентные к пенициллину изоляты

При лечении *острого среднего отита* препаратом выбора является амоксициллин. Большинство пневмококков сохраняют к нему высокую чувствительность, а с учетом того, что уровень β -лактамазопродуцирующих гемофильных палочек в нашем регионе низок [1], а отиты, вызванные моракселлой, часто заканчиваются спонтанным выздоровлением и без антибактериальной терапии [2, 3], нет необходимости добавлять к амоксициллину клавулановую кислоту.

Исследования показывают, что при ОСО обычные (40 мг/кг/сут) и высокие (80-90 мг/кг/сут) дозы амоксициллина приводят к эрадикации пневмококка из полости среднего уха соответственно

в 83% и 87% случаев во всех возрастных группах [4, 5]. Высокие дозы амоксициллина способствуют созданию концентрации препарата в полости среднего уха, превышающей МИК для всех изолятов пневмококка с промежуточной устойчивостью к пенициллину и для многих (но не всех) штаммов, резистентных к пенициллину, которая может поддерживаться в течение длительного периода, что позволяет назначать препарат всего 2 раза в сутки [6, 7, 8]. При применении высокодозовых режимов лечения амоксициллином/клавуланатом при ОСО эрадикация пневмококка на 4-6-й день терапии отмечается в 96% случаев [9].

Американская Академия Педиатрии (ААР) рекомендует амоксициллин (80-90 мг/кг/сут в 2 приема) в качестве начальной терапии ОСО, если ребенок не получал его в течение предшествующих 30 дней, не имеет сопутствующего гнойного конъюнктивита и не имеет аллергии на пенициллин (качество доказательств: степень В, уровень доказательности: рекомендация). В случае приема амоксициллина в течение предыдущего месяца, при сопутствующем гнойном конъюнктивите, а также в случае указаний в анамнезе на рецидивы ОСО, не поддающиеся лечению амоксициллином, ААР рекомендует назначать антибиотик с дополнительной активностью против β -лактамаз (качество доказательств: степень С, уровень доказательности: рекомендация) [10].

Предпочтительной лекарственной формой для перорального приема амоксициллина и амоксициллина-клавуланата в настоящее время считают *диспергируемые таблетки*. Диспергируемые таблетки обеспечивают более высокую абсорбцию препарата из ЖКТ по сравнению с капсулами, таблетками и сиропами, что, в свою очередь, способствует снижению частоты нежелательных побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Одним из лидеров производства диспергируемых таблеток является компания «Астеллас» (Япония), разработавшая технологию

Солютаб®. Уникальное свойство диспергируемых таблеток Солютаб® – контролируемая дезинтеграция, в процессе которой можно выделить микро- и макро-уровни.

На макроуровне (фаза целой таблетки) после проглатывания или растворения в жидкости таблетки Солютаб® наполнители препятствуют немедленному поступлению воды в центр таблетки. Это замедляет высвобождение микрочастиц (гранул) с активными компонентами, в результате чего они высвобождаются не сразу в полости рта, а быстро и равномерно — через 10–30 секунд после приема (микроуровень).

По мере прохождения верхних отделов желудочно-кишечного тракта действующее вещество отделяется от наполнителя, полностью освобождаясь от него в двенадцатиперстной кишке – зоне максимально быстрой и полной абсорбции. Это обеспечивает устойчивую биодоступность препарата независимо от способа приема таблетки Солютаб®.

Альтернативными препаратами (при невозможности применения амоксициллина) могут быть цефподоксим, цефуроксим или цефтриаксон. Важно понимать, что альтернативные препараты могут иметь отличия в своей эффективности при ОСО. Так, было показано, что эффективность цефуроксима при пневмококковых отитах составляла 70-80% против 84-92% при применении амоксициллина [11, 12]. Кроме того, многие клиницисты опасаются применения цефалоспоринов у пациентов с аллергией на пенициллин из-за возможности перекрестных аллергических реакций. Действительно, при использовании цефалоспоринов первого поколения такая возможность существует, так как структурно они близки к пенициллину. Но молекулы цефалоспоринов 2-го и 3-го поколений уже значительно отличаются от пенициллина. Поэтому, как показывают исследования, у детей с аллергией на пенициллин (при отсутствии указаний на тяжелые аллергические реакции) использование оральных цефалоспоринов 2-3-го поколения и цефтриаксона вполне без-

опасно, возможность перекрестной аллергии составляет около 0,1% [13]. Еще одной проблемой при использовании суспензий цефалоспоринов является их горький вкус, который сложно замаскировать различными вкусовыми добавками, что в отдельных случаях делает прием оральных цефалоспоринов совершенно невозможным из-за резкого неприятия их ребенком или из-за рвоты, возникающей после их применения [14, 15]. При невозможности орального приема антибиотиков рекомендуется применение цефтриаксона (внутримышечно или внутривенно) в дозе 50 мг/кг/сут в течение 3 дней [16].

Макролиды, с учетом растущего уровня резистентности к ним у пневмококков, а также низким уровнем активности против гемофильных палочек, не рекомендуются для лечения ОСО. Единственным показанием для их применения при отите может быть наличие у пациента в анамнезе тяжелых аллергических реакций I типа на пенициллин, когда использование любых β -лактамных антибиотиков может представлять серьезную угрозу.

В случае отсутствия эффекта от терапии препаратами первой линии в течение 48-72 часов (сохраняющиеся выраженные симптомы, отсутствие изменений отоскопической картины, ухудшение в состоянии) производится замена антибиотиков (качество доказательств: степень В, уровень доказательности: рекомендация). Амоксициллин меняют на амоксициллин-клавуланат, а амоксициллин-клавуланат и оральные цефалоспорины – на цефтриаксон. Если после применения нескольких антибиотиков симптомы отита персистируют, показано проведение тимпаноцентеза с культуральным исследованием жидкости из полости среднего уха. При невозможности проведения тимпаноцентеза можно использовать комбинацию клиндамицина с цефиксимом. Однако если отит вызван мультирезистентным 19А серотипом пневмококка, то, скорее всего, он будет нечувствителен и к клиндамицину. В таких случаях оправдано назначение левофлоксацина [17, 18, 19].

Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии при ОСО 10 дней для детей младше 2 лет, 7 дней для детей 2-5 лет и 5-7 дней для детей 6 лет и старше [10].

Адьювантная терапия при ОСО включает обезболивание при наличии ушной боли (качество доказательств: степень В, уровень доказательности: сильная рекомендация). С этой целью могут использоваться нестероидные противовоспалительные препараты или местные анестетики [10].

Алгоритм эмпирической антибактериальной терапии при **бактериальном риносинусите** в целом такой же, как и при ОСО. Препаратом выбора при начальной терапии острого бактериального риносинусита является амоксициллин (45 мг/кг/сут в 2-3 приема). Стоит отметить, что в рекомендациях Американского Общества Инфекционных Заболеваний (IDSA) указывается, что при выборе препаратов первой линии для лечения острого бактериального риносинусита у детей следует отдавать предпочтение амоксициллину-клавуланату (обычные дозы амоксициллина), а не амоксициллину (сильная рекомендация, доказательства среднего/низкого качества)[21]. Но там же указывается, что данная рекомендация связана с 2 принципиальными моментами. Во-первых, с начала массовой вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной увеличилась доля инфекций верхних дыхательных путей, вызванных *H. influenzae* [22]. А во-вторых, в последние годы возросла распространенность β-лактамазопродуцирующих респираторных патогенов (*H. influenzae* и *M. catarrhalis*) среди возбудителей острого риносинусита [23]. Исследования, которые не выявляли существенной разницы между применением амоксициллина и амоксициллина-клавуланата при бактериальном синусите [24, 25], проводились в то время, когда на долю *H. influenza* приходилось около 33% случаев заболевания, а способностью к продукции β-лактамаз обладало не более 18% изолятов [26]. В последние же годы в США *H. influenzae* выделяют в 40–45% случаев рино-

синусита, а доля β -лактамазопродуцирующих культур *H. influenzae* колеблется между 37% и 50% [27].

В отечественном Протоколе диагностики и лечения острого риносинусита (2016) указывается, что «препаратом первой линии является амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой, если это не противоречит текущим рекомендациям регионального (местного, локального) уровня относительно наиболее частых возбудителей с учетом топики поражения органов респираторной системы (топические диагнозы – риносинусит, фарингит, отит и т. д.) и чувствительности их к антибиотикам» [конец цитаты]. В то же время наши данные свидетельствуют о том, что у детей Днепропетровской области ведущим патогеном при остром бактериальном риносинусите является пневмококк, а на долю *H. influenzae* приходится не более 30% случаев. При этом уровень β -лактамазопродуцирующих гемофильных палочек крайне низок – до 1% [1]. Таким образом, результаты регионального мониторинга антибиотикорезистентности респираторных патогенов свидетельствуют о том, что начальная антибактериальная терапия амоксициллином при остром бактериальном риносинусите у детей может быть такой же эффективной, как и терапия амоксициллином-клавуланатом.

Высокодозовый амоксициллин-клавуланат в качестве первой линии терапии может быть назначен в случае тяжелого течения риносинусита, у детей младше 2 лет, а также при недавнем (менее 1 месяца) лечении амоксициллином.

Оральные цефалоспорины 2-3-го поколения при бактериальном синусите могут быть назначены только как альтернативные препараты – при наличии аллергии на пенициллины. Цефтриаксон в качестве начальной терапии риносинусита применяют лишь при невозможности перорального приема антибиотиков. Макролиды и ко-тримоксазол не рекомендуются для лечения бактериального риносинусита из-за низкого уровня чувствительности к ним основных патогенов.

При отсутствии эффекта от препаратов первой линии в течение 48-72 часов замену антибактериальных препаратов производят таким же образом, как и при ОСО (см. выше).

Третья линия в лечении бактериального риносинусита (при неэффективности первой и второй) представляет собой назначение левофлоксацина или комбинации клиндамицина и цефалоспорины 3-го поколения с предварительным микробиологическим исследованием отделяемого носовых ходов.

Длительность антибактериальной терапии при бактериальном синусите составляет 10-14 дней или более. Общим правилом является применение антибактериального препарата еще в течение 7 дней после купирования симптомов заболевания.

Алгоритмы эмпирической антибактериальной терапии **внебольничной пневмонии** разрабатываются с учетом максимально эффективного воздействия на всех вероятных возбудителей инфекций нижних дыхательных путей, с особым акцентом на пневмококк, т.к. это и самый распространенный патоген, и один из наиболее опасных, способных привести к серьезным осложнениям в случае неадекватного лечения [28]. Другим потенциально опасным возбудителем пневмонии, хотя и не часто встречающимся, является *S. aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы). Своевременное и эффективное лечение стафилококковых пневмоний позволяет уменьшить частоту тяжелых осложнений и снизить летальность. С введением массовой вакцинации *H. influenzae* типа В утратила свое значение в этиологии пневмоний, а нетипируемые штаммы *H. influenzae* крайне редко вызывают инфекции нижних дыхательных путей, в основном – у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями. Стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes*), хоть и могут приводить к развитию некротических пневмоний, в детском возрасте встречаются редко и чувствительны ко всем антибиотикам, которые применяются для лечения пневмококковых инфекций. Внебольничная пневмония, вызванная ати-

пичными возбудителями (*M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*), не чувствительными к β -лактамам антибиотикам, в детском возрасте встречаются довольно часто (особенно, у детей школьного возраста и подростков), но отличаются нетяжелым течением, нередко с достаточно характерными клиническими проявлениями, и даже в отсутствие адекватной антибактериальной терапии редко сопровождаются развитием каких-либо осложнений.

Согласно рекомендациям IDSA амоксциллин является терапией первой линии при нетяжелом течении внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов дошкольного и школьного возраста, а также подростков, ранее здоровых и полностью привитых (сильная рекомендация, доказательства умеренного качества) [29]. Амоксициллин назначают в дозе 45 мг/кг/сут в 3 приема или 90 мг/кг/сут в 2 приема. Такие режимы применения эффективны, если пневмококки чувствительны к пенициллину [30]. В случае промежуточной устойчивости пневмококков к пенициллину дозу 90 мг/кг/сут рекомендуется разделить на 3 приема [30].

Альтернативная терапия. Ни один из оральных цефалоспоринов не имеет такой же эффективности в лечении инфекций нижних дыхательных путей у детей, как высокие дозы амоксициллина. Большинство оральных цефалоспоринов второго или третьего поколения способны обеспечить достаточную активность только против 60-70% штаммов пневмококка, изолированных в настоящее время. Эти антибиотики могут рассматриваться как препараты выбора лишь в случае документированной аллергии на амоксициллин (но не тяжелых анафилактических реакций) [31].

При серьезных аллергических реакциях на пенициллин в анамнезе (включая анафилаксию) в качестве стартовой антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии могут быть назначены респираторные фторхинолоны, макролиды (если уровень резистентности к ним в регионе низок) или клиндамицин.

При тяжелом течении пневмонии, требующем госпитализации пациентов, препаратом выбора у ранее здоровых и

полностью вакцинированных пациентов из регионов с низким уровнем распространения пенициллинрезистентных инвазивных пневмококков является ампициллин (сильная рекомендация, доказательства умеренного качества). Для не полностью вакцинированных пациентов, в регионах с высоким уровнем распространения пенициллинрезистентных пневмококков, а также при лечении опасных для жизни форм инфекции (например, эмпиемы плевры) препаратами выбора являются парентеральные цефалоспорины 3-го поколения (цефтриаксон или цефотаксим) (слабая рекомендация, доказательства умеренного качества). Цефтриаксон эффективен в отношении 95% штаммов пневмококков, изолированных в настоящее время [32].

Независимо от тяжести течения заболевания, в ситуациях, когда клинические, лабораторные и рентгенологические данные не позволяют отличить бактериальную пневмонию от пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, к бета-лактамному антибиотику может быть добавлен макролид (азитромицин или кларитромицин) (слабая рекомендация, доказательства умеренного качества).

При подозрении на пневмонию, вызванную золотистым стафилококком β-лактамы рекомендуют комбинировать с ванкомицином или клиндамицином (в соответствии с локальными данными о чувствительности) (сильная рекомендация, доказательства низкого качества).

Длительность лечения внебольничной пневмонии антибиотиками обычно составляет 10 дней, хотя и менее продолжительная антибактериальная терапия может быть столь же эффективной, особенно при нетяжелом течении пневмонии (сильная рекомендация, доказательства умеренного качества). Для лечения стафилококковых пневмоний, в особенности пневмоний, вызванных метициллин-резистентными штаммами, могут понадобиться более длительные курсы применения антибиотиков (сильная рекомендация, доказательства умеренного качества) [29].

Лечение **менингита** требует концентрации антибиотика в ЦНС, в 8-15 раз превышающей МИК. Антибактериальная терапия должна быть начата сразу после забора ликвора и крови для микробиологических исследований, в идеале не позднее чем через 1 час с момента диагностики [33]. Начальная эмпирическая терапия для детей старше 3 месяцев включает применение цефотаксима (225-300 мг/кг/сут в 3-4 введения) или цефтриаксона (100 мг/кг/сут в 1-2 введения) в комбинации с ванкомицином (60 мг/кг/сут в 4 введения) [34, 35]. Ванкомицин назначают в случае наличия в регионе пенициллин-устойчивых инвазивных пневмококков и отменяют, если выделенный у пациента пневмококк оказывается чувствительным к пенициллину или цефтриаксону (МИК < 0,5 мкг/мл). Если пневмококк устойчив к цефтриаксону, альтернативой может быть меропенем. Если МИК меропенема превышает 0,12 мкг/мл, следует добавить ванкомицин.

Длительность антибактериальной терапии при пневмококковом менингите – не менее 14 дней [36].

Для детей старше 6 месяцев в качестве вспомогательной терапии при менингите рекомендуют введение дексаметазона. Вопрос о целесообразности его назначения все еще остается до конца не решенным, но если дексаметазон используется, то его введение должно быть начато одновременно с антибактериальной терапией.

Для **бактериемии** и других ИПИ без менингита, в том числе вызванных пенициллин- и цефтриаксон-резистентными пневмококками, цефтриаксон может быть препаратом выбора, если МИК цефтриаксона составляет менее 4 мкг/мл. Если МИК превышает 4 мкг/мл цефтриаксон стоит дополнить ванкомицином [37].

10.2. Профилактика пневмококковой инфекции

Меры **профилактики пневмококковой инфекции** условно можно разделить на иммунологические и неиммунологические.

Неиммунологические стратегии включают [38]:

- 1) снижение влияния факторов риска, предрасполагающих к развитию пневмококковых инфекций (улучшение условий жизни, питания, поощрение грудного вскармливания [39, 40, 41, 42], профилактика ОРВИ и ВИЧ, исключение пассивного курения [43], уменьшение количества детей в группах ДДУ и школьных классах, соблюдение гигиенических норм и т.д.);
- 2) химиопрофилактику (антибиотиками) у детей из групп высокого риска развития пневмококкового сепсиса (при анатомической и функциональной асплении) [44];
- 3) модификацию анатомических аномалий, предрасполагающих к развитию пневмококковых инфекций.

Иммунопрофилактика предусматривает вакцинацию против пневмококка. Существует 2 вида пневмококковых вакцин: полисахаридные и конъюгированные.

Полисахаридные пневмококковые вакцины (ППВ) используются с 40-х годов XX века и представляют собой набор полисахаридов различных серотипов пневмококка. Последнее поколение полисахаридных вакцин, применяющееся с начала 80-х годов, в 1 дозе содержит 25 мкг очищенных неконъюгированных полисахаридных антигенов 23 серотипов пневмококка: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F и 33F. Эти 23 серотипа ответственны за 90% всех случаев ИПИ в развивающихся и развитых странах [45, 46, 47]. Полисахаридная вакцина хорошо переносится при первичном [48, 49] и при повторных введениях [50], но отличается слабой иммуногенностью у детей раннего возраста. Полисахаридные антигены стимулируют лишь В-лимфоциты, а Т-клеточные механизмы остаются незадействованными [51]. У детей первых лет жизни в силу возрастных особенностей созревания иммунной системы Т-независимые реакции развиты недостаточно, поэтому уровень формирования защитных антител в крови в ответ на введение полисахаридных антигенов у них существенно ниже, чем у взрос-

лых [52, 53, 54, 55, 56]. Кроме того, и мукозальный иммунный ответ на введение полисахаридной вакцины минимален [57, 58]. Если учесть, что дети первых 2 лет жизни страдают от пневмококковых инфекций в наибольшей степени, то становится понятно, что полисахаридные пневмококковые вакцины для этой возрастной группы не могут создать надежной защиты.

Конъюгированные пневмококковые вакцины, в которых полисахаридные антигены соединены (конъюгированы) с белком, изменяют иммунный ответ путем рекрутинга Т-лимфоцитов, что не только усиливает В-клеточный ответ, но и сопровождается формированием клонов клеток памяти [59, 60, 61, 62, 63]. Антитела, образовавшиеся в ответ на действие полисахаридно-белковых конъюгатов, демонстрируют лучший функциональный потенциал (определяется по авидности и анализу опсонизации) и длительно сохраняются [64].

В 2000 году в США было начато применение 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ7), безопасной для использования у детей в возрасте старше 6 недель. ПКВ7 была рекомендована для иммунизации всех детей младше 2 лет и для детей с высоким уровнем риска пневмококковых инфекций в возрасте 2-5 лет. Проведенные исследования показали снижение у вакцинированных детей частоты ОСО на 50-60%, ИПИ на 89%, а ИПИ, вызванных «вакцинными» серотипами – на 97% [65, 66, 67].

В дальнейшем, после 2000 года, было обнаружено, что почти две трети случаев ИПИ у детей раннего возраста были вызваны 6 серотипами, не включенными в вакцину [68, 69]. Эти серотипы плюс 7 оригинальных были включены в 13-валентную пневмококковую вакцину (ПКВ13), утвержденную в США и Евросоюзе в 2010 году. ПКВ13 содержит антигены серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F. Предварительные результаты введения вакцинации ПКВ13 свидетельствуют о значительном снижении частоты как ИПИ и мукозальных

пневмококковых инфекций, так и носительства пневмококков «вакцинных» серотипов у детей, что, в свою очередь опосредованно способствует и уменьшению частоты пневмококковых инфекций у взрослых (т.н. «стадный» эффект или эффект не прямой защиты) [70].

Иммунизация ПКВ13 рекомендуется для всех детей, как ранее не привитых, так и для частично привитых ПКВ7. Ранее не привитым ПКВ13 вводят в возрасте 2, 4, 6 и 12-15 месяцев (схема 3+1). В некоторых странах успешно используются схемы 2+1 (вакцинация в 2, 4 и 12-15 месяцев) и 3+0 (2, 4 и 6 месяцев). Для обеспечения не прямой защиты от пневмококковых инфекций охват вакцинацией должен составлять 75-85%. При меньшем уровне охвата предпочтительна схема 3+1.

Для детей старше 2 лет, имеющих высокий риск развития пневмококковых инфекций (анатомическая и функциональная аспления, некоторые виды иммунной недостаточности (см. Факторы риска), ВИЧ-инфекция, кохлеарные импланты, ликворея, сахарный диабет, хронические болезни легких, сердца и почек, включая нефротический синдром) помимо вакцинации конъюгированными вакцинами рекомендуется дополнительно введение 23-валентной полисахаридной вакцины. Пневмококковая вакцинация ПКВ и/или ППВ23 рекомендуется за 2 недели до спленэктомии, кохлеарной имплантации или начала иммуносупрессивной терапии.

Литература:

1. Ю.К.Больбот. Особливості етіологічної структури повторних бактеріальних ускладнень ГРВІ у дітей / Больбот Ю.К., Бордий Т.А., Чабанюк О.В., Карпенко А.В. // Медичні перспективи. – 2014, Т. XIX. – №2., Ч. 1. – С. 39-42.
2. Klein J.O. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media/ J.O. Klein// *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12(12):973–975.

3. Barnett E.D. The problem of resistant bacteria for the management of acute otitis media/ E.D.Barnett, J.O.Klein// *Pediatr Clin North Am.* 1995; 42(3):509–517.
4. Jacobs M.R. Continued emergence of nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in Cleveland/ M.R.Jacobs, S.Bajaksouzian, A.Windau, C.Good// *Proceedings of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 2009:G1-G1556.
5. Jacobs M.R. Antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae*: trends and management/ M.R.Jacobs// *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(5):619–635. doi: 10.1586/14787210.6.5.619.
6. Piglansky L. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children/ L.Piglansky, E.Leibovitz, S.Raiz et al// *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(5):405–413. doi: 10.1097/01.inf.0000065688.21336.fa
7. Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of amoxicillin/clavulanate vs. azithromycin in acute otitis media/ R.Dagan, C.E.Johnson, S.McLinn et al// *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(2):95–104.
8. Dagan R. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media/ R.Dagan, A.Hoberman, C.Johnson et al// *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(9):829–837.
9. Hoberman A. Large dosage amoxicillin/clavulanate, compared with azithromycin, for the treatment of bacterial acute otitis media in children// A.Hoberman, R.Dagan, E.Leibovitz et al// *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24 (6):525–532.
10. Lieberthal A.S. The diagnosis and management of acute otitis media/ A.S.Lieberthal, A.E.Carroll, T.Chonmaitree et al// *Pediatrics.* 2013 Mar. 131 (3):e964-99. doi: 10.1542/peds.2012-3488.
11. Critchley I.A. Prevalence of serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* among isolates from U.S. children in 2005–2006 and activity of faropenem/ I.A.Critchley, M.R.Jacobs, S.D.Brown et al// *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(7): 2639–2643.
12. Jacobs M.R. Activity of ceftaroline against emerging serotypes of *Streptococcus pneumoniae*/ M.R.Jacobs, C.E.Good, A.R.Windau et al// *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(6) :2716–2719. doi: 10.1128/AAC.01797-09.
13. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma

and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter// *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(4):259–273. doi: 10.1016/j.anai.2010.08.002.

14. Steele R.W. Adherence issues related to the selection of antistaphylococcal or antifungal antibiotic suspensions for children/ R.W.Steele, T.M.Russo, M.P.Thomas// *Clin Pediatr (Phila).* 2006;45(3):245–250. doi: 10.1177/000992280604500306.

15. Schwartz R.H. Enhancing children's satisfaction with antibiotic therapy: a taste study of several antibiotic suspensions/ R.H.Schwartz// *Curr Ther Res.* 2000;61(8):570–581. doi: 10.1016/S0011-393X(00)80039-9.

16. Leibovitz E. Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children/ E.Leibovitz, L.Piglansky, S.Raiz et al.// *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(11):1040–1045.

17. Humphrey W.R. Pharmacokinetics and efficacy of linezolid in a gerbil model of *Streptococcus pneumoniae*-induced acute otitis media/ W.R.Humphrey, M.H.Shattuck, R.J.Zielinski et al.// *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(4):1355–1363. doi: 10.1128/AAC.47.4.1355-1363.2003.

18. Arguedas A. An open-label, double tympanocentesis study of levofloxacin therapy in children with, or at high risk for, recurrent or persistent acute otitis media/ A.Arguedas, R.Dagan, M.Pichichero et al.// *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(12):1102–1109. doi:10.1097/01.inf.0000246828.13834.f9.

19. Noel G.J. A randomized comparative study of levofloxacin versus amoxicillin/clavulanate for treatment of infants and young children with recurrent or persistent acute otitis media/ G.J.Noel, J.L.Blumer, M.E.Pichichero et al.// *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(6):483–489. doi: 10.1097/INF0b013e318168d2cb.

20. Pneumococcal Infections / Pelton SI, Jacobs MR // Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. — 7th ed. / Feigin R. D., Cherry J. D., Demmler-Harrison G. J., Kaplan S. L. (eds). — Saunders, Philadelphia, 2014. — P. 1198-1245.

21. Chow A.W. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults/ A.W.Chow, M.S.Benninger, I.Brook et al.// *Clin Infect Dis.* 2012 Apr; 54 (8): e72-e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.

22. Coker T.R. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review/ T.R.Coker, L.S.Chan, S.J.Newberry et al.// JAMA 2010; 304:2161–9. doi: 10.1001/jama.2010.1651.

23. Tristram S. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*/ S.Tristram, M.R.Jacobs, P.C.Appelbaum// Clin Microbiol Rev 2007; 20:368–89. doi: 10.1128/CMR.00040-06.

24. Garbutt J.M. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis/ J.M.Garbutt, M.Goldstein, E.Gellman et al.// Pediatrics 2001; 107:619–25.

25. Kristo A. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial/ A.Kristo, M.Uhari, J.Luotonen et al.// Acta Paediatr 2005; 94:1208–13. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02076.x

26. Wald E.R. Acute maxillary sinusitis in children/ E.R.Wald, G.J.Milmoe, A.Bowen et al.// N Engl J Med 1981; 304:749–54.

27. Casey J.R. New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine/ J.R.Casey, D.G.Adlowitz, M.E.Pichichero// Pediatr Infect Dis J 2010; 29:304–9. doi: 10.1097/INF.0b013e3181c1bc48.

28. Klein J.O. Bacterial pneumonias. In: Cherry J., Kaplan S., Demmler-Harrison G. eds. Feigin& Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, 6th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009; 302–14.

29. Bradley J.S. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America/ J.S.Bradley, C.L.Byington, S.S.Shah et al.// Clin Infect Dis 2011;53:e25–76. doi: 10.1093/cid/cir531.

30. Bradley J.S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation: selecting the best antimicrobial dose to treat an infection/ J.S.Bradley, S.M.Garonzik, A.Forrest et al.// Pediatr Infect Dis J 2010; 29:1043–46. doi: 10.1097/INF.0b013e3181f42a53.

31. Sader H.S. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate/ H.S.Sader, M.R.Jacobs, T.R.Fritsche// Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57:5S–12S. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.014.

32. Harrison C.J. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics/ C.J.Harrison, C.Woods, G.Stout et al.// J Antimicrob Chemother 2009; 63:511–9. doi: 10.1093/jac/dkn538.

33. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults / Chaudhuri A., Martin P.M., Kennedy P. G. [et al.] // European Journal of Neurology 2008. — Vol. 15. — P. 649—659. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x.

34. Hameed N. Treatment of drug-resistant pneumococcal meningitis/ N.Hameed, A.R.Tunkel// Curr Infect Dis Rep 2010;12:274–81. doi: 10.1007/s11908-010-0110-7.

35. Prober C. G. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period / C. G. Prober // Nelson Textbook of Pediatrics. — 19th ed. — W. B. Saunders Company, 2012 — P. 707—713.

36. Волоха А.П. Лікування і профілактика бактеріальних менінгітів у дітей / А.П.Волоха // Современная педиатрия 6(54)/2013: 143-149.

37. Jacobs M.R. Antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae*: trends and management/ M.R.Jacobs// Expert Rev Anti Infect Ther. 2008;6(5):619–635. doi: 10.1586/14787210.6.5.619.

38. Klein J.O. Nonimmune strategies for prevention of otitis media/ J.O.Klein// Pediatr Infect Dis J 2000;19:S89–92. doi: 10.1097/00006454-200005001-00013.

39. Aniansson G. Nasopharyngeal colonization during the first year of life/ G.Aniansson, B.Alm, B.Andersson et al.// J Infect Dis 1992; 165(Suppl.1): S38–42.

40. Brown C.E. On the physics of the infant feeding bottle and middle ear sequela: ear disease in infants can be associated with bottle feeding/ C.E.Brown, B.Magnuson// Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2000;54:13–20. doi: 10.1016/S0165-5876(00)00330-X.

41. Rosen I.A. Antibodies to pneumococcal polysaccharides in human milk: lack of relationship to colonization and acute otitis media/ I.A.Rosen, A.Hakansson, G.Aniansson et al.// Pediatr Infect Dis J 1996;15:498–507. doi: 10.1097/00006454-199606000-00006.

42. Uhari M. A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media/ M.Uhari, K.Mantysaari, M.Niemela// *Clin Infect Dis* 1996;22:1079–83. doi: 10.1093/clinids/22.6.1079.

43. Nuorti J.P. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team/ J.P.Nuorti, J.C.Butler, M.M.Farley et al.// *N Engl J Med* 2000;342:681–9. doi: 10.1056/NEJM200003093421002.

44. Gaston M.H. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial/ M.H.Gaston, J.I.Verter, G.Woods et al.// *N Engl J Med* 1986;314:1593–9.

45. Hausdorff W.P. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II/ W.P.Hausdorff, J.Bryant, C.Kloek et al.// *Clin Infect Dis* 2000;30:122–40. doi: 10.1086/313609.

46. Robbins J.B. Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups/ J.B.Robbins, R.Austrian, C.J.Lee et al.// *J Infect Dis* 1983;148:1136–59.

47. Sniadack D.H. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children-implications for vaccine strategies/ D.H.Sniadack, B.Schwartz, H.Lipman et al.// *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:503–10.

48. Lee H.J. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection/ H.J.Lee, J.H.Kang, J.Henrichsen et al.// *Vaccine* 1995;13:1533–8.

49. Sell S.H. Clinical studies of pneumococcal vaccines in infants, part I. Reactogenicity and immunogenicity of two polyvalent polysaccharide vaccines/ S.H.Sell, P.F.Wright, W.K.Vaughn// *Rev Infect Dis* 1981; 3(Suppl.): 97–107.

50. Borgono J.M. Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants/ J.M.Borgono, A.A.McLean, P.P.Vella et al.// *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;157:148–54.

51. Riley I.D. Pneumococcal vaccine trials in Papua New Guinea: relationships between epidemiology of pneumococcal infection and

efficacy of vaccine/ I.D.Riley, D.Lehmann, M.P.Alpers// *Rev Infect Dis*1991;13(Suppl. 6):S535–41.

52. Douglas R.M. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age/ R.M.Douglas, J.C.Paton, S.J.Duncan et al.// *J Infect Dis* 1983;148:131–7.

53. Lim P.L. Occurrence of IgG subclass antibodies to ovalbumin, avidin, and pneumococcal polysaccharide in children/ P.L.Lim, Y.L.Lau// *Int Arch Allergy Immunol*1994;104:137–43.

54. Blum M.D. A comparison of multiple regimens of pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in toddlers/ M.D.Blum, R.Dagan, P.M.Mendelman et al.// *Vaccine* 2000;18:2359–67. doi: 10.1016/S0264-410X(00)00021-9.

55. O'Brien K.L. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue?/ K.L.O'Brien, M.Hochman, D.Goldblatt// *Lancet Infect Dis* 2007;7:597–606. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70210-4.

56. Vernacchio L. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease/ L.Vernacchio, E.J.Neufeld, K.MacDonald et al.// *J Pediatr*1998;133:275–8. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70235-5.

57. Koskela M. Recurrent pneumococcal otitis media: presence of pneumococcal antigens and antibody in middle ear effusion compared with antibody levels in serum/ M.Koskela, J.Luotonen// In: Lim DL, Bluestone CD, Klein JO, et al, editors. *Recent advances in otitis media with effusion*. New York: Marcel Dekker; 1984. p. 251–5.

58. Sloyer Jr J.L. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing acute otitis media in infants in Huntsville, Alabama/ J.L.Sloyer Jr, J.H.Ploussard, V.M.Howie// *Rev Infect Dis*1981;3(Suppl.):S119–23.

59. Eby R. Pneumococcal conjugate vaccines/ R.Eby// *Pharm Biotechnol* 1995;6:695–718. doi: 10.1007/978-1-4615-1823-5_31.

60. Kayhty H. New vaccines for the prevention of pneumococcal infections/ H.Kayhty, J.Eskola// *Emerg Infect Dis* 1996;2:289–98. doi: 10.3201/eid0204.960404.

61. Robbins J.B. Polysaccharide-protein conjugates: a new generation of vaccines/ J.B.Robbins, R.Schneerson// *J Infect Dis* 1990;161:821–32.
62. Siber G.R. Pneumococcal disease: prospects for a new generation of vaccines/ G.R.Siber// *Science* 1994;265:1385–7. doi: 10.1126/science.8073278.
63. Stein K.E. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens/ K.E.Stein// *J Infect Dis* 1992;165(Suppl. 1):S49–52.
64. Eskola J. Pneumococcal conjugate vaccines/ J.Eskola, M.Anttila// *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:543–51.
65. Black S. Surveillance for invasive pneumococcal disease during 2000–2005 in a population of children who received 7-valent pneumococcal conjugate vaccine/ S.Black, E.K.France, D.Isaacman et al.// *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:771–7. doi: 10.1097/INF.0b013e318124a494.
66. Hsu H.E. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis/ H.E.Hsu, K.A.Shutt, M.R.Moore et al.// *N Engl J Med* 2009;360:244–56. doi: 10.1056/NEJMoa0800836.
67. Whitney C.G. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of proteinpolysaccharide conjugate vaccine. Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network/ C.G.Whitney, M.M.Farley, J.Hadler et al.// *N Engl J Med* 2003;348:1737–46. doi: 10.1056/NEJMoa022823.
68. Poehling K.A. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine/ K.A.Poehling, T.R.Talbot, M.R.Griffin et al.// *JAMA* 2006;295:1668–74. doi: 10.1001/jama.295.14.1668.
69. Yildirim I. Evolving picture of invasive pneumococcal disease in Massachusetts children: a comparison of disease in 2007–2009 with earlier periods/ I.Yildirim, A.Stevenson, K.Hsu et al.// *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:1016–21. doi: 10.1097/INF.0b013e3182615615.
70. Esposito S. Impacts of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children/ S.Esposito, N.Principi// *J Immunol Res.* 2015;2015:591580. doi: 10.1155/2015/591580.

Научное издание

**А.Е.Абатуров, Ю.К.Большот, С.В.Алифанова,
Т.А.Бордий, Е.А.Агафонова, А.А.Никулина**
ПНЕВМОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Подписано в печать 14.12.2016.
Формат 60х84 /16. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 17,26. Тираж 300.

Печать ФЛП Сторожук А.В.
Свидетельство о внесении субъекта издательского дела
в Государственный реестр издателей, изготовителей
и распространителей издательской продукции
Серия ДК №4575
г. Хмельницкий, ул. Проскуровская, 19, оф. 305

